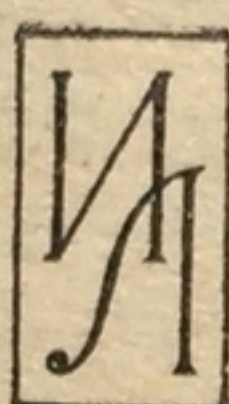


*К. Лос*

---

СИНТЕТИЧЕСКИЕ  
ЯДЫ







Dr. KARLHEINZ LOHS  
dipl.-chemiker

SYNTHETISCHE GIFTE

*Chemie, Wirkung  
und militärische Bedeutung  
ein Überblick*

VERLAG DES  
MINISTERIUMS FÜR NATIONALE VERTEIDIGUNG  
BERLIN 1958

канд. хим.  
И. Т. Пенз

ИЗДАТЕЛЬСТВ



К. Л о с

# СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЯДЫ

Перевод с немецкого  
канд. хим. наук *Ф. Л. Макляева*, канд. хим. наук  
*И. Т. Пензулаева*, доктора хим. наук *А. В. Фокина*

Под редакцией  
академика *И. Л. Кнунянца*

ИЗДАТЕЛЬСТВО ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
*Москва 1963*



Книга представляет собой краткое учебное пособие по химии отравляющих веществ.

Рассмотрены важнейшие типы ОВ: вещества лакримагенного действия, фосген и его соединения, токсичные мышьяк-органические соединения, органические сульфиды, алифатические амины. В отдельный раздел выделены синильная кислота, мышьяковистый водород, фосфористый водород, карбонилы металлов, тетраэтилсвинец, эфиры фторуксусной кислоты. Особое внимание уделено современным фосфорсодержащим ОВ (диизопропилфторфосфат, табун, зарин, зоман и др.). Для каждого ОВ приведены способы получения, указаны токсические, физические и химические свойства, приведены соображения по тактическому применению и рекомендованы меры первой помощи пораженным.

Эта книга рекомендуется в качестве учебного пособия для преподавателей и студентов вузов, а также может быть использована для подготовки населения к противохимической защите.

*Редакция литературы по химии*



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая вниманию советского читателя книга немецкого химика Карлхейнца Лоса «Синтетические яды» в основном посвящена рассмотрению свойств отравляющих веществ, описанных в литературе в послевоенные годы.

Пожалуй, трудно найти область органической химии, в которой со времени первого применения отравляющих веществ на поле боя не делалось бы попыток синтеза токсичных или физиологически активных веществ, и во многих случаях результаты исследований были успешными. Наибольший успех по синтезу новых отравляющих веществ был достигнут среди фосфорорганических соединений.

Благодаря широким исследованиям в области фосфорорганических соединений химия фосфора получила большое развитие, а фосфорорганические соединения нашли самое широкое распространение во многих областях промышленности и сельского хозяйства.

В данной книге в своеобразной форме подведены итоги исследований по изысканию отравляющих веществ и описаны свойства их важнейших представителей.

Книга состоит из двух частей — общей и специальной, причем части не равноценны ни по объему, ни по значению.

В первой части автор дает классификацию отравляющих веществ, рассматривает их физико-химические свойства в военно-химическом аспекте и приводит закономерности зависимости токсических свойств и физиологического действия от состава и строения молекул отравляющих веществ.



Во второй части, разделенной на четыре главы, автор подробно описывает физико-химические и токсические свойства важнейших отравляющих веществ.

Весьма ценным дополнением являются описания методов оказания помощи при отравлении фосфорорганическими веществами.

Книга К. Лоса является полезным дополнением к ранее изданной в Советском Союзе Издательством иностранной литературы монографии Б. Сондерса «Химия и токсикология органических соединений фосфора и фтора».

Несмотря на некоторую упрощенность взглядов автора в вопросах связи между строением, реакционной способностью и токсичностью, книга представляет несомненный интерес для читателей, желающих получить представление об общих направлениях развития этой своеобразной области химии.

*И. Кнунянц*



## ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

Когда весной прошлого года издательство предложило мне написать книгу о боевых химических веществах, я, сознавая всю актуальность этой задачи, не верил в возможность в столь короткий срок собрать весь обширный литературный материал.

Однако помощь, оказанная издательством, а также товарищеская поддержка моих коллег позволили мне, несмотря на все первоначальные сомнения, выполнить работу в назначенный срок.

По инициативе автора в книге дан обзор физических и химических свойств таких отравляющих веществ, которые в случае военно-химического нападения на нашу республику могут сыграть значительную роль в ее обороне.

Тематика работы сделала необходимым наряду с химическими вопросами затронуть также и вопросы, связанные с проблемами из области фармакологии, токсикологии и общей медицины. В дальнейшем за издательством остается право более подробно и квалифицированно осветить как медицинские, так и санитарно-тактические проблемы, связанные с отравляющими веществами. В отдельном издании должны быть также обсуждены вопросы организации химической защиты. В основу книги положена только научная литература, как отечественная, так и иностранная, и документация, которую после падения германского фашизма опубликовали союзные державы, использовав найденные в Германии секретные документы.

Мне остается пожелать, чтобы этот труд был полезен химикам, медикам и офицерам, а также всем тем, кто работает над вопросами защиты нашей республики, при решении их больших задач.

Лейпциг, 15 февраля 1958 г.

*К. Лос*



СИСТЕ

Научная  
ляет собой  
метов. Выс  
ствознания  
систематики  
разделяется  
более мелки  
возможности  
ным приме  
органическа  
углерода си  
простых при  
чественным  
специализац  
дробления с  
ластей. Нап  
области сое  
циклическог  
теперь уже  
этих областе  
разделена, и  
ном веществ  
было написа  
области, в  
вообще оно  
Например, м  
ческих соеди  
назад и кото  
алистов, с т  
ныне хотя б  
тиофосфату



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	5
Предисловие автора . . . . .	7

### Общая часть

Систематика отравляющих веществ . . . . .	9
I. Классификация по физическим свойствам . . . . .	10
II. Классификация по химическим свойствам . . . . .	11
III. Классификация по токсикологическим признакам . . . . .	11
IV. Классификация по военно-тактическим признакам . . . . .	13
Свойства отравляющих веществ . . . . .	14
I. Важнейшие физические свойства . . . . .	14
Температуры плавления и кипения . . . . .	14
Давление паров . . . . .	15
Летучесть и стойкость . . . . .	15
Диспергирование . . . . .	17
II. Основные химические свойства отравляющих веществ . . . . .	20
Стойкость к воде . . . . .	20
Стойкость к восстановителям, окислителям и прочим реагентам . . . . .	21
Процессы разложения, оказывающие влияние на хранение . . . . .	22
Химическое поведение по отношению к складским и транспортным емкостям . . . . .	23
Устойчивость к взрыву . . . . .	24
III. Основные физиологические свойства отравляющих веществ . . . . .	24
Порог раздражения . . . . .	25
Переносимая концентрация . . . . .	26
Смертельная доза . . . . .	28



Связь между химическим строением и физиологическим, в частности патофизиологическим, действием . . . . .	30
I. Общие сведения . . . . .	30
II. Влияние различных атомов и функциональных групп в молекулах ОВ на токсические свойства	32
Влияние галоидов, особенно атомов хлора и фтора, в молекулах ОВ на токсичность . . . . .	33
Влияние атома серы в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	36
Влияние атома азота в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	38
Влияние атома мышьяка в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	42
Влияние атома фосфора в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	43
Литература к общей части . . . . .	48

### Специальная часть

Глава I . . . . .	49
Вещества раздражающего действия с ярковыраженными лаг-римогенными свойствами . . . . .	49
I. Общие сведения . . . . .	49
II. К истории вопроса . . . . .	50
III. Алифатические галоидпроизводные, обладающие слезоточивым действием . . . . .	51
Галоидированные алифатические эфиры . . . . .	51
Галоидированные алифатические кетоны . . . . .	52
Галоидированные алифатические эфиры карбоновых кислот (за исключением эфиров фторкарбоновых кислот) . . . . .	54
Алифатические меркаптаны . . . . .	55
Галоидцианы . . . . .	56
IV. Ароматические галоидпроизводные, обладающие слезоточивым действием . . . . .	58
Ароматические соединения, галоидированные в боковую цепь . . . . .	58
Ароматические галоидкетоны . . . . .	59
Ароматические вещества слезоточивого действия, содержащие азот . . . . .	62



V. К вопросу о фармакологии и токсикологии слезоточивых веществ . . . . .	64
Фосген и другие вещества, действующие как удушающие ОВ	65
I. Общие сведения . . . . .	65
II. К истории вопроса . . . . .	67
III. Физические свойства . . . . .	68
Фосген . . . . .	68
Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты (дифосген) . . . . .	68
Гексахлордиметилкарбонат (трифосген) . . . . .	69
Хлорпикрин . . . . .	69
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	69
Фосген . . . . .	69
Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты . . . . .	71
Гексахлордиметилкарбонат . . . . .	73
Хлорпикрин (трихлорнитрометан) . . . . .	73
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии фосгена и аналогичных ему соединений . . . . .	75
Токсичные органические соединения мышьяка . . . . .	78
I. Общие сведения . . . . .	78
II. К истории вопроса . . . . .	78
III. Физические свойства . . . . .	81
Ароматические соединения мышьяка . . . . .	81
Алифатические соединения мышьяка . . . . .	82
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	83
Ароматические соединения мышьяка . . . . .	83
Алифатические соединения мышьяка . . . . .	87
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии мышьякоорганических соединений . . . . .	90
Ароматические соединения мышьяка . . . . .	90
Алифатические соединения мышьяка . . . . .	93
Токсичные органические соединения серы ( $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид) . . . . .	94
I. Общие сведения . . . . .	94
II. К истории вопроса . . . . .	95
III. Физические свойства . . . . .	97
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	99
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида . . . . .	107
Токсичные алифатические амины . . . . .	109
I. Общие сведения . . . . .	109



II. К истории вопроса . . . . .	111
III. Физические свойства . . . . .	113
IV. Получение и химические свойства . . . . .	114
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии третичных алифатических аминов . . . . .	124
Галоидированные оксимы и другие вещества крапивного действия . . . . .	126
I. Общие сведения . . . . .	126
II. Физические свойства, способы получения и химические свойства . . . . .	127
III. К вопросу о фармакологии и токсикологии ОВ крапивного действия . . . . .	129
Оказание первой помощи и лечение пострадавших от токсичных веществ, описанных в главе 1 . . . . .	129
I. Помощь при поражении раздражающими ОВ (лакриматорами) . . . . .	129
II. Помощь пострадавшим от удушающих ОВ . . . . .	130
III. Помощь при поражении носоглоточной полости раздражающими ОВ . . . . .	132
IV. Помощь при поражении кожно-нарывными ОВ . . . . .	132
Глава 2 . . . . .	136
Цианистоводородная кислота (синильная кислота) . . . . .	136
I. Общие сведения . . . . .	136
II. Физические свойства . . . . .	137
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	138
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии синильной кислоты . . . . .	139
Мышьяковистый водород . . . . .	141
I. Общие сведения . . . . .	141
II. Физические свойства . . . . .	141
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	142
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии мышьяковистого водорода . . . . .	143
Фосфористый водород . . . . .	144
I. Общие сведения . . . . .	144
II. Физические свойства . . . . .	145
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	145
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии фосфористого водорода . . . . .	145
Соединения углерода (карбонилы) . . . . .	146
I. Общие сведения . . . . .	146



II. Карбонилы металлов . . . . .	147
III. Физические свойства . . . . .	148
Пентакарбонил железа . . . . .	148
Тетракарбонил никеля . . . . .	148
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	148
Пентакарбонил железа . . . . .	148
Тетракарбонил никеля . . . . .	150
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии карбонил- лов металлов . . . . .	150
Тетраэтилсвинец . . . . .	152
I. Общие сведения . . . . .	152
II. Физические свойства . . . . .	153
III. Получение и химические свойства . . . . .	154
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии тетра- этилсвинца . . . . .	155
Токсичные фторорганические соединения . . . . .	157
I. Общие сведения . . . . .	157
II. Физические свойства . . . . .	160
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	161
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии производ- ных фторзамещенной карбоновой кислоты . . . . .	164
Оказание первой помощи и лечение при поражениях ядами, рассмотренными в главе 2 . . . . .	167
I. Помощь при отравлении синильной кислотой . . . . .	167
II. Помощь при отравлении мышьяковистым водоро- дом . . . . .	169
III. Помощь при отравлении фосфористым водородом . . . . .	169
IV. Помощь при отравлении карбонилами металлов . . . . .	169
V. Помощь при отравлении тетраэтилсвинцом . . . . .	170
VI. Помощь при отравлении фторацетатом . . . . .	170
Глава 3 . . . . .	172
Сильнотоксичные органические производные эфиров фосфор- ной кислоты . . . . .	172
I. Общие сведения . . . . .	172
II. К истории вопроса . . . . .	174
III. Физические свойства . . . . .	177
IV. Способы получения . . . . .	178
Диизопропилфторфосфат (ДПФ) . . . . .	178
Тетраэтилпирофосфат (ТЭПФ) . . . . .	180
Диэтил- <i>n</i> -нитрофенилфосфат (Е-600) . . . . .	181
Диметиламидоэтилцианфосфат (табун) . . . . .	182



---

Фторангидрид изопропилового эфира метилфосфиновой кислоты (зарин) . . . . .	184
Фторангидрид пинаколинового эфира метилфосфиновой кислоты (зоман) . . . . .	188
V. Химические свойства органических производных фосфорной кислоты . . . . .	188
VI. К вопросу о фармакологии и токсикологии сильно-токсичных органических эфиров фосфорной кислоты	212
Действие органических эфиров фосфорной кислоты на организм . . . . .	212
Симптоматология . . . . .	221
Оказание первой помощи и лечение пораженных сильно-токсичными эфирами фосфорной кислоты . . . . .	229
Общие замечания . . . . .	229
Первая помощь и лечение . . . . .	230
Глава 4 . . . . .	237
Отравляющие вещества психогенного действия . . . . .	237
Литература к специальной части . . . . .	250
Литература, использованная в книге . . . . .	252



# Общая часть

## СИСТЕМАТИКА ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Научная работа в значительной степени представляет собой систематизацию понятий, явлений или предметов. Высокий уровень развития современного естествознания характеризуется в первую очередь наличием систематики, которая построена на законах природы и разделяется на ряд отделов, имеющих в свою очередь более мелкие подразделения, что в конечном счете дает возможность установить связь между ними. Убедительным примером конструктивной систематики является органическая химия, в которой сотни тысяч соединений углерода систематизированы на основе сравнительно простых принципов как по качественным, так и по количественным признакам. Постепенно развивающаяся специализация в естествознании требует все большего дробления существующих отдельных специальных областей. Например, деление органической химии на три области соединений жирного, ароматического и гетероциклического рядов, достаточное еще 50 лет назад, теперь уже совершенно не удовлетворяет. Каждая из этих областей в настоящее время уже многократно подразделена, и подчас литература, опубликованная об одном веществе, во много раз превосходит все то, что было написано несколько десятилетий назад о целой области, в которой соответствующее вещество, если вообще оно было известно, упомянуто только вскользь. Например, можно ли сравнить сведения о фосфорорганических соединениях, которые были известны лет тридцать назад и которые интересовали только узкий круг специалистов, с тем научным материалом, который имеется ныне хотя бы только по одному диэтил-*n*-нитрофенилтиофосфату (Е 605). В качестве другого примера можно



привести химию фтора. Если несколько десятков лет назад фтор был мало замечен в пестрой семье химических элементов, то в настоящее время на развившейся в последние годы химии фторпроизводных основывается уже крупная отрасль промышленности. Также обстоит дело с химией силиконов, ацетиленов и этиленов, с металлоорганическими соединениями и многими другими веществами. Если продолжить исследование в область химии отравляющих веществ, то перед нами окажется множество химических соединений, относящихся к различным специальным разделам органической химии. Классификация этих соединений по их физическим, химическим, токсикологическим или военно-тактическим признакам является нелегкой задачей.

Необходимо последовательно и критически рассмотреть наиболее существенные возможности их подразделения и те признаки, по которым можно характеризовать эти вещества.

### I. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ФИЗИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ

Наиболее простым и доступным способом явилась бы классификация веществ по агрегатному состоянию или по физическим константам определенного агрегатного состояния. Однако такая классификация была бы слишком общей, так как агрегатное состояние не является существенной характеристикой отравляющих веществ. Кроме того, подобное разделение зависит от таких внешних факторов, как давление и температура, и при помощи простейших технических приемов можно осуществить переход одного и того же вещества как во все три агрегатных состояния, так и в соответствующие промежуточные, примером чего служат аэрозоли. Все же сравнение веществ по агрегатному состоянию при комнатной температуре является первым и необходимым, так как методы обращения с ними зависят от физических свойств.

Описанные в этой книге отравляющие вещества подразделяются по агрегатному состоянию следующим образом:

газы — фосген  
жидкости — диметиловый  
ацетон, тетраэтил  
твердые — В  
дианарсин, хлор  
ацетат натрия.

### II. КЛАССИФИКАЦИЯ

Уже в 1918 г.  
известные в то  
химическим свой  
были сделаны на  
специальной литера

При поверхностном  
что наиболее при  
положению атом  
характеру этих  
ложения, сделан  
слишком схемат  
вопроса. Наибо  
деление, в основ  
ской химии систе  
ление их на угл  
и т. д. Так как  
веществ приходи  
свойств, но физи  
которые совмест  
равно определяю  
ским свойствам  
извольной.

### III. КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее целесо  
равляющих веще  
ности или по воз  
что в целом отве  
в основу этой обл  
чае не удается пр  
но и основатель



газы — фосген и др.;  
жидкости — дихлордиэтилсульфид, хлорпикрин, бром-  
ацетон, тетраэтилсвинец, табун, зарин, зоман;  
твердые вещества — дифенилхлорарсин, дифенил-  
цианарсин, хлорацетофенон, фенарсазинхлорид, фтор-  
ацетат натрия.

## II. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ

Уже в 1918 г. Чугаев и Зитович пытались разделить известные в то время боевые химические вещества по химическим свойствам. Позднее подобные предложения были сделаны наряду с другими высказываниями в специальной литературе Янковским и Энгелем.

При поверхностном рассмотрении может показаться, что наиболее простым было бы разделение по числу и положению атомов в молекуле, т. е. по химическому характеру этих соединений. Однако все подобные предложения, сделанные в последнее время, были признаны слишком схематичными и не отвечающими существу вопроса. Наиболее правильным следует считать подразделение, в основе которого лежит обычная в органической химии систематизация веществ по функциям и деление их на углеводороды, спирты, альдегиды, кетоны и т. д. Так как при обсуждении свойств отравляющих веществ приходится касаться не только их химических свойств, но физических и фармакологических данных, которые совместно с другими признаками являются равно определяющими, то классификация по химическим свойствам кажется слишком односторонней и произвольной.

## III. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

Наиболее целесообразным является разделение отравляющих веществ по характеру и степени токсичности или по воздействию на соответствующие органы, что в целом отвечает основным положениям, принятым в основу этой области исследования, но даже в этом случае не удастся провести классификацию последовательно и основательно.



В одних случаях токсикологические и фармакологические факторы, а также область воздействия какого-либо отравляющего вещества сильно зависят от объекта применения (мышь, кошка, собака, человек и т. д.), в других — от способа воздействия (подкожно, перорально, внутримышечно, внутривенно).

В зависимости от того, какой орган подвергается воздействию и каковы наиболее существенные признаки поражения, можно следующим образом подразделить по физиологическим признакам интересующие нас отравляющие вещества:

лакриматоры — бромацетон, этиловый эфир бромуксусной кислоты;

удушающие — фосген и хлорпикрин;

раздражающие — органические соединения мышьяка, такие, как дифенилхлорарсин, адамсит и др.;

кожно-нарывные — органические соединения мышьяка (такие, как этилдихлорарсин), иприт, азотный аналог иприта и др.;

клеточные и нервные яды — металлоорганические соединения, синильная кислота, эфиры фосфорной и фосфиновой кислот.

Однако такое подразделение при более тщательном изучении оказывается слишком грубым и неточным. Так, клеточные и нервные яды лучше назвать ингибиторами ферментов и использовать при классификации принцип подавления соответствующих ферментов. Вместе с тем такая классификация непригодна вследствие чрезвычайно малого количества сведений о механизме ингибирования ферментов\*.

Отравляющие вещества кожного и удушающего действия также оказывают воздействие на ферменты. Но и в этом случае при классификации этих веществ ориентируются по внешним признакам отравления вследствие отсутствия достаточных знаний о соответствующих разделах энзимологии.

---

\* Разделение на яды и ультраяды, причем к последним причисляются те вещества,  $LD_{50}$  которых равно или больше  $LD_{50}$  диизопропилфторфосфата (или синильной кислоты), пока еще не нашло признания.



Во всяком случае, сейчас уже имеются достаточные и убедительные основания для определения связей между химической структурой и физиологическим действием, которые могут быть использованы при классификации ядов.

В разделе «Связь между химической структурой и физиологическим действием» автор еще раз возвращается к вопросу о классификации.

#### IV. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ВОЕННО-ТАКТИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

Для полной характеристики ядов необходимо остановиться и на той классификации, которая была введена в первую мировую войну для применявшихся тогда боевых отравляющих веществ и сохранилась до 1945 г. как в Германии, так и в ряде других европейских стран.

Различные группы отравляющих веществ получили обозначения по маркировке химических снарядов:

белый крест — в эту группу входили все лакриматоры;

зеленый крест — эта группа объединяла вещества с высоким давлением паров, действующие преимущественно на дыхательные пути;

синий крест — вещества этой группы обладают малой летучестью и большим раздражающим действием, особенно на легкие;

желтый крест — к этой группе относились вещества кожно-нарывного действия;

красный крест — эта группа охватывала подгруппу кожно-нарывных отравляющих веществ, обладающих так называемым «крапивным действием».

В последние годы эта классификация практически не использовалась. Современная военно-научная отечественная и иностранная литература ограничивается разделением боевых химических веществ на летучие (фосген и синильная кислота) и стойкие отравляющие вещества (дихлордиэтилсульфид, табун и др.).

Необходимо, однако, иметь в виду, что практически при помощи диспергирования каждое отравляющее



вещество можно перевести в состояние, пригодное для отравления атмосферы, в связи с чем и это разделение является в значительной степени условным.

## СВОЙСТВА ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

### I. ВАЖНЕЙШИЕ ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Для военно-тактической оценки отравляющего вещества наиболее важными являются такие физические свойства, как температуры плавления и кипения, летучесть и устойчивость, а также способность к диспергированию.

#### Температуры плавления и кипения

Значительное большинство отравляющих веществ, имеющих военное применение, является жидкостями при нормальных условиях, т. е. при температуре  $20^{\circ}$  и давлении 760 мм рт. ст. Температуры их кипения лежат в пределах от  $+26,5^{\circ}$  для синильной кислоты до  $+200^{\circ}$  — температуры, при которой эфиры фосфорной кислоты кипят без разложения только при пониженном давлении.

Кроме ряда очень неустойчивых кристаллических галоидоксимов, известно очень немного веществ, пригодных для военных целей и применяемых в твердом состоянии. Из них наиболее распространенными являются дифениларсинхлорид (кларк I), дифенилцианарсин (кларк II), фенарсазинхлорид и хлорацетофенон. Для более эффективного применения твердых отравляющих веществ (ОВ) их диспергируют до частиц размером от 0,5 до 5  $\mu$  (аэрозольное состояние). Температура кипения связана с летучестью вещества: летучесть тем выше, чем ниже температура кипения. Поэтому при помощи низкокипящих отравляющих веществ можно создать высокие концентрации их в воздухе только на короткое время; для длительного воздействия в большей степени пригодны более высококипящие соединения.



Для практической работы с отравляющими веществами очень важно знать температуру их кипения. Последняя определяет и технику безопасности при обращении с этими веществами, и условия их хранения, и способы снаряжения или разливки, а также выбор оболочек для снаряжения и тактическую применимость веществ. Так, например, хранение, снаряжение или выбор материала оболочки (гранаты), предназначенной для синильной кислоты, должны быть иными, чем при применении азотного аналога иприта или хлорацетофенона.

### Давление паров \*

Над каждым неорганическим или органическим веществом в жидком или твердом состоянии в зависимости от температуры и давления существует определенная упругость пара. Упругость пара определяет количество молекул, отрывающихся от поверхности вещества.

Если давление пара того или иного вещества равно внешнему давлению, т. е. атмосферному, то вещество кипит. Таким образом, при температуре кипения давление пара равно внешнему давлению.

Для оценки военно-тактической пригодности отравляющего вещества упругость его пара в заданных условиях является чрезвычайно важным признаком. Значения упругости паров веществ, применяемых в военном деле, колеблются в широких пределах (фосген 1173,4 мм рт. ст., дихлордиэтилсульфид 0,115 мм рт. ст., табун 0,07 мм рт. ст. при 25°). Для достижения максимального эффекта при применении необходимо использовать такие способы, которые переводили бы современные боевые химические вещества в состояние, приближающееся к парообразному; это необходимо потому, что давление их пара недостаточно велико (см. раздел «Диспергирование»).

### Летучесть и стойкость

Количество твердого или жидкого вещества, которое может при данной температуре перейти в газообразное

\* Для определения и расчета давления пара см. работу Хербста [1].



состояние (испариться), зависит от внешнего давления, парциальной упругости пара, молекулярных объема и веса этого вещества [2].

Эта зависимость выражается формулой

$$F_t = \frac{M \cdot 273 \cdot p \cdot 10^6}{22,4 \cdot (273 + t) \cdot 760},$$

где  $F_t$  — летучесть (при данной температуре);  $M$  — молекулярный вес в граммах;  $p$  — давление пара (мм рт. ст.) при температуре  $t$ .

Зависимость летучести от температуры выражается практическим правилом Хербста:

«В пределах обычных температур при увеличении температуры на  $10^\circ$  значение летучести вещества удваивается, т. е. при изменении температуры на  $1^\circ$  летучесть возрастает на 10%».

Как велики границы значений летучести боевых химических веществ, видно из приведенных ниже величин летучести некоторых веществ при  $20^\circ$ .

	Летучесть мг/м <sup>3</sup>
Дифенилцианарсин (кларк II)	0,17
Дихлордиэтилсульфид	625,00
Метилдихлорарсин	74 400,00
Хлорпикрин	184 000,00

О величине летучести можно судить также по температуре кипения. При  $20^\circ$  для этой цели можно воспользоваться правилом Хербста:

«Для веществ, имеющих температуру кипения от  $230$  до  $300^\circ$ , уменьшение температуры кипения на  $10^\circ$  приводит к увеличению летучести вдвое.

Для веществ, кипящих ниже  $230^\circ$ , уменьшение температуры кипения на  $10^\circ$  приводит к увеличению летучести в 1,5—1,6 раза».

Устойчивость боевых химических веществ находится в прямой зависимости от летучести. Она является мерой того времени, в течение которого то или иное вещество может сохраняться на открытом месте. В зависимости от предполагаемого тактического замысла применения отравляющего вещества выбирают летучее или стой-



кое вещество. В настоящее время имеются способы управления как летучестью, так и устойчивостью, что помогает разрешать самые разнообразные военно-тактические задачи. Например, серусодержащему иприту можно с помощью каучукоподобных добавок придать свойство повышенной стойкости, затруднив одновременно его дегазацию. Кроме того, и малолетучие продукты можно перевести в легколетучие методом диспергирования.

Помимо искусственного воздействия на стойкость, последняя в значительной степени определяется скоростью испарения и температурой окружающей среды.

По выведенному Лейтнером уравнению можно получить приближенные значения стойкости, что позволяет сравнивать вещества между собой. В указанном уравнении стойкость рассматривается как отношение скорости испарения воды к скорости испарения вещества в одинаковых условиях ( $15^\circ$ ):

$$S = \frac{C_1}{C} = \frac{p_1}{p} \sqrt{\frac{M_1 T}{M T_1}},$$

где  $S$  — стойкость;  $M_1$  — молекулярный вес воды;  $M$  — молекулярный вес вещества;  $p_1$  — давление пара воды при  $15^\circ$  (т. е. при  $T_1$ ), равное 12,7 мм рт. ст.;  $p$  — давление пара вещества при  $T_1$ ;  $T$  — абсолютная температура;  $C_1$  — скорость испарения воды;  $C$  — скорость испарения вещества.

В значениях величин стойкости, полученных при помощи формулы Лейтнера, не учитываются ни атмосферные условия, ни устойчивость вещества, ни, наконец, характер поверхности, на которую наносится вещество, т. е. те факторы, которые оказывают огромное влияние на стойкость. Таким образом, значение таких расчетов практически невелико.

### Диспергирование

Аэрозоль представляет собой такую коллоидную систему в дисперсионной газообразной среде (в простейшем случае в воздухе), в которой квазистабильно взвешены твердые или жидкие частички размером от  $10^{-6}$



до  $10^{-4}$  см. Подобные аэрозоли, называемые также взвесями, в обычных условиях невидимы, наблюдать их удается только при образовании пыли, дыма или тумана, когда за счет седиментации или конденсации происходит переход их в грубодисперсное состояние. Очевидно, любую атмосферу, не состоящую исключительно из чистого газа, следует считать аэрозолем. Кроме естественного образования аэрозолей, например в метеорологических процессах, их можно создать и искусственным путем. Такими путями являются дисперсионные методы, например распыление жидкостей при помощи сжатого воздуха или ультразвука, а также твердых тел при помощи того же сжатого воздуха или взрыва. Другим путем образования аэрозоля является конденсационный метод. Примерами этого метода являются: переохлаждение пара, образование пыли и дыма путем конденсации сублимированных веществ, коагуляция ультразвуком коллоидных пылей и дымов и т. д. Кроме того, аэрозоли могут быть получены в результате химической реакции. Это осуществляется как путем получения твердых или жидких продуктов реакции между двумя или большим количеством газообразных веществ, так и за счет комбинированного испарения твердых или жидких веществ с последующей конденсацией, как это происходит в большинстве случаев при пирогенных процессах. Одним из методов образования аэрозоля, получающих все большее распространение в последнее время, является метод с применением некоторых газов типа фреона.

При этом вещество, подлежащее переводу в аэрозольное состояние, растворяется или суспензируется в сжиженном газе-носителе. При переводе этого раствора или суспензии в атмосферу после полного испарения газа-носителя в воздухе остается аэрозоль, состоящий из твердых или жидких частиц вещества. Однако при недостаточном давлении примененного газа-носителя получается неистинный аэрозоль, а лишь более или менее крупное дробление.

Практически каждое вещество можно перевести тем или иным способом в состояние аэрозоля, который в зависимости от величины полученных частиц обладает



различным временем жизни — от нескольких часов до месяцев (часы, сутки, недели, месяцы). Благодаря этому открывается широкая перспектива военного применения атомного, биологического, а также химического оружия. Уже в первую мировую войну твердые отравляющие вещества переводились в аэрозоли за счет энергии взрыва специально сконструированных оболочек, так что можно было говорить о существовании аэрозольной техники. Однако только в последние годы проблема токсических взвесей поставлена во всей ее широте в связи с решением вопросов очистки воздуха и промышленной гигиены.

Огромное военное значение проблемы аэрозолей стало особенно явственным вследствие образования радиоактивных аэрозолей в результате взрыва ядерного оружия. После того как было обнаружено, что радиоактивные облака в течение долгих месяцев парят над нашей планетой и из них выпадают радиоактивные вещества практически по всей земле, причем уровень радиации в некоторых местах достигает опасных значений, военно-технические организации начали вплотную заниматься вопросами тех возможностей, которыми обладают аэрозоли, создаваемые в таких масштабах. К этому следует еще добавить то, что в последнее время все чаще обсуждается вопрос применения биологического оружия, причем авторитеты в этой области считают аэрозольное состояние наиболее удобной формой использования вирусов и токсинов для заражения ими больших пространств. Малолетучие органические производные фосфорной кислоты, которые в настоящее время причисляются к наиболее важным боевым химическим веществам, будут применяться, безусловно, в виде аэрозолей и будут переводиться в это состояние путем наиболее современных средств. Другие боевые химические вещества, имеющие военное значение, если исключить из рассмотрения вопрос их применения для отравления питьевой воды и длительного заражения почвы, проявляют свое действие более эффективно также в аэрозольном состоянии.

Высокая эффективность применения в виде аэрозолей атомного, биологического и химического оружия



позволяет предположить, что аэрозольное состояние окажется также наиболее эффективной формой применения и средств элементарной защиты, т. е. дезактивирующих, дезинфицирующих и дегазирующих веществ. В последнее время было испытано применение дезинфицирующих средств в аэрозольном состоянии. Совсем недавно Биза доказал, что даже токсические аэрозоли, возникающие в результате ядерного взрыва, могут быть с успехом обезврежены при помощи соответствующего вещества, примененного в виде аэрозоля. Дегазация боевых химических веществ соединениями в аэрозольном состоянии является, по всей вероятности, в настоящий момент областью исследования всех военно-химических лабораторий на земле. Из всего изложенного здесь следует, что современное состояние вопроса использования боевых веществ тесно связано с проблемой аэрозолей.

## II. ОСНОВНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Особого внимания заслуживают следующие химические свойства отравляющих веществ, имеющих военное значение: стойкость по отношению к воде, к окислительно-восстановительным процессам, к веществам и процессам, оказывающим влияние на хранение или транспортабельность (взаимодействие с материалами тары), а также стойкость к взрыву.

### Стойкость к воде

Уже с давних пор казалось чрезвычайно заманчивым создать боевое химическое вещество с возможно большей стойкостью по отношению к воде, так как химические вещества, которые плохо противостоят гидролитическому воздействию, не годятся для боевого применения, например, при дождливой или сырой погоде. Кроме того, такие вещества легко обезвредить. Очень чувствительные к влаге вещества требуют к тому же особенно бережного хранения и обращения, и уже поэтому их применение ограничено.



Примером чрезвычайно гидролитически неустойчивого вещества может служить фосген; он был применен одним из первых в качестве отравляющего вещества в первую мировую войну. Его применение, несмотря на гидролитическую нестойкость, было осуществлено вследствие его высокой токсичности и сравнительно несложного изготовления. Среди современных ультраядов известны такие вещества, которые не только обладают повышенной стойкостью к воде, но при этом и растворяются в ней; примером этого может служить зарин и некоторые производные фторкарбоновых кислот. Наряду с гидролитической стойкостью очень важным свойством вещества является стойкость к кислотам и щелочным агентам. Большинство отравляющих веществ, имеющих военное значение, нестойко к щелочам. Однако известны и такие отравляющие вещества, которые не утрачивают своей токсичности после многочасового воздействия щелочи при высоких концентрациях последней. Стойкость к кислотам обычно выше, чем стойкость к щелочам.

#### **Стойкость к восстановителям, окислителям и прочим реагентам**

Незначительные изменения в структуре молекулы могут привести к коренному изменению химического характера соединения. Так, превращение дихлордиэтилсульфида в дихлордиэтилсульфоксид приводит к резкому снижению токсичности вещества. Если восстановить пентавалентный фосфор в трехвалентный в эфире фосфорорганической кислоты, то токсичность при этом значительно снизится или совсем пропадет. Наиболее сильными дегазаторами являются поэтому окислители или восстановители. Эти вещества изменяют дегазируемое вещество путем расщепления, хлорирования или другого воздействия. Наиболее известным представителем этого типа веществ является хлорная известь, окисляющее и хлорирующее действие которой делает ее ценным дегазирующим средством.

Известны и другие химические методы, которые действуют на те или иные отравляющие вещества. Можно,



например, снизить или уничтожить токсичность за счет реакций комплексообразования, хлорирования или расщепления.

Конечно, ни одно из известных боевых химических веществ не может сравниться по химической стойкости с углеводородами. В качестве дегазирующих веществ могут быть использованы только такие соединения, которые достаточно энергично взаимодействуют с отравляющими веществами. Поэтому если в военно-научной литературе обсуждается большая или меньшая стойкость какого-либо отравляющего вещества, то при этом обязательно учитывается возможность использования дегазирующих веществ, достаточно активных и доступных как по своим технологическим, так и по экономическим показателям.

### Процессы разложения, оказывающие влияние на хранение

Реакционная способность отравляющих веществ не всегда связана с присутствием каких-то компонентов реакции, которые способны реагировать с ОВ в стехиометрических отношениях. Отравляющие вещества могут изменять свои свойства и даже токсичность вследствие внутримолекулярных перегруппировок. Такие процессы разложения можно предотвратить или затормозить соответствующими стабилизаторами. Во всяком случае, проблема таких стабилизаторов решена для всех известных отравляющих веществ.

К соединениям с пониженным временем хранения относятся, например, галоидоксиды, разложение которых может иногда привести к взрыву. Безводная синильная кислота даже при добавлении стабилизатора очень неустойчива и переходит в полимерные продукты. Бромацетон и другие галоидкетоны или эфиры становятся устойчивыми в течение продолжительного времени только после добавления окиси магния. Многочисленные эфиры фосфорной кислоты приобретают устойчивость только в присутствии некоторых стабилизаторов и при условии достаточной степени чистоты продукта. Как и для большинства химических соединений уже



следы определенных примесей могут каталитически ускорять процессы разложения. Для боевых химических веществ, представляющих собой обычно технические продукты, необходимыми являются сведения о возможном времени их хранения и постоянный аналитический контроль за их качеством.

### **Химическое поведение по отношению к складским и транспортным емкостям**

Рассматриваемые отравляющие вещества обычно являются галоидпроизводными органических соединений. Характер и степень их воздействия на материал складской и транспортной тары имеют поэтому немаловажное значение. С материалом тары могут взаимодействовать незначительные примеси, например свободные галоиды, галоидоводороды, полупродукты, оставшиеся от синтеза отравляющих веществ, или продукты разложения ОВ; кроме того, следует иметь в виду, что образующиеся при разложении материала тары новые вещества в свою очередь способны вызывать разложение хранящегося продукта. Поэтому при выборе металлической тары необходимо провести тщательное исследование коррозионной устойчивости этого металла, а при применении пластмассовых сосудов и исследование их растворимости, набухания, размягчаемости, проникающей способности и пр. Нет такого универсального вещества, которое объединяло бы в себе все необходимые механические и химические свойства. Но среди современных синтетических веществ есть такие, как, например, полиэтилен, который наряду с необыкновенной химической устойчивостью обладает и превосходными механическими свойствами. Во всяком случае, основной материал тары необходимо защитить от действия отравляющих веществ путем нанесения эмали, лужения, оцинковывания или за счет применения дополнительных сосудов из стекла или керамических материалов.

Производственники предприятий, где изготавливаются отравляющие вещества, часто оказываются перед необходимостью решать очень трудные задачи по выбору материала аппаратуры, например при производстве зарина.



Вопросы устойчивости имеют колоссальное значение для боеприпасов с боевыми отравляющими веществами, однако в этой работе они подробно не рассматриваются.

В заключение следует указать на то, что очень важно знать результаты воздействия боевых химических веществ на те предметы, с которыми мы имеем дело повседневно, например на дерево, кирпич, ткани, кожу, резину и пр.

При применении химического оружия придется иметь дело с заражением всех названных материалов. Если мы будем знать впитывающую способность материала и глубину проникания отравляющих веществ, т. е. степень и характер заражения различных материалов, то мы всегда сумеем быстро, квалифицированно и качественно провести мероприятия по дегазации.

### Устойчивость к взрыву

В тех случаях, когда отравляющие вещества предназначаются для применения в снарядах, они должны обладать устойчивостью к таким высоким температурам и давлению, которые возникают при выстреле или разрыве снаряда. Так, например, бромбензилцианид не может быть использован в артиллерийских снарядах вследствие его крайней чувствительности к высоким температурам, тогда как хлорацетофенон, дифенилхлорарсин или фенарсазинхлорид могут применяться в указанных оболочках.

Современные возможности применения боевых химических веществ такими способами, как распыление или перевод в аэрозольное состояние при помощи самолетов или ракет, позволяют использовать вещества, неустойчивые по отношению к взрыву.

### III. ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Все боевые химические вещества обладают различными характером и степенью токсичности. Среди них имеются и лакриматоры, и удушающие вещества, есть



вещества, вызывающие сильное раздражение дыхательных путей, и, наконец, вещества кожно-нарывного действия. При применении химического оружия, возможно, придется встретиться и с такими веществами, которые не вызовут никакого видимого эффекта в момент применения. Помимо симптомов отравления, важно знать минимально допустимые дозы отравляющего вещества и пути его воздействия на организм, приводящие к максимальному поражению. Другими словами, необходимо знать, как достигается ожидаемый эффект действия отравляющих веществ — в результате ингаляции, проникновения через кожу или каким-то другим путем.

Оценка возможности и целесообразности применения того или другого отравляющего вещества может быть сделана токсикологом только после определения трех величин: порога раздражения, переносимой концентрации и летальной дозы. Для физиолога также необходимо определение этих величин, так как без них невозможно судить о действии отравляющих веществ.

### Порог раздражения

Порогом (нижней границей действия) называется та минимальная концентрация (в миллиграммах на кубический метр) отравляющего вещества, которая вызывает начальное типичное воздействие или еле ощутимое раздражение того органа, который главным образом подвергается действию данного отравляющего вещества. Как для слезоточивых, так и для раздражающих носоглотку отравляющих веществ определение такого порога раздражения очень легко осуществляется по непреодолимому слезотечению и чиханию. Для кожно-нарывных веществ порогом действия считается первое покраснение кожи, а для некоторых фосфорорганических веществ минимальным действием можно считать начало миоза. Определение таких пороговых доз, однако, связано со многими обстоятельствами, которые не всегда поддаются учету; так, например, невозможно учесть индивидуальную чувствительность организма к отравляющим веществам, так как это зависит от пола, цвета кожи,



физического и психического состояния и анамнеза субъекта (подопытного лица), а также связано с климатическими условиями и физическим состоянием отравляющего вещества, с присутствием посторонних примесей, размером частиц аэрозоля (если применение происходит в виде взвеси), агрегатным состоянием частиц и т. д. и т. п. Поэтому величины пороговых доз практически не имеют научного значения, уже не говоря о том, что начальное действие целого ряда отравляющих веществ или совсем нельзя распознать, или если и можно, то только путем сложных физико-химических и клинических исследований.

Несмотря на все сказанное выше, все же определение порога действия отравляющего вещества всегда представляет интерес для физиологов, фармакологов и токсикологов, так как на этом основании можно сравнивать между собой действие разных отравляющих веществ.

### Переносимая концентрация

Границей переносимой концентрации называется такая концентрация отравляющего вещества, при которой нормальный человек может находиться в течение 1 мин без какого-либо вреда для своего организма. При определении этой границы имеют место те же ограничения, что и при определении порога раздражения. Таким образом, величина переносимой концентрации имеет также лишь относительное значение. В этой связи следует сказать об одной величине, приобретающей в последнее время в вопросах как общей токсикологии, так и очистки воздуха немаловажное значение для оценки степени вредности газов, паров, пылей и других токсических аэрозолей для живых организмов. Эта величина называется МАК (максимально допустимая концентрация — Maximum Allowable Concentration) или, по предложению Оттеля, — максимально допустимая концентрация на рабочем месте. Оттель определяет МАК следующим образом \*:

«Эта величина представляет собой максимально допустимую концентрацию газа, пара или пыли,

\* Цитируется по Мошлину [3].



которая переносится без каких бы то ни было последствий при ежедневной восьмичасовой ингаляции, т. е. при многолетнем постоянном воздействии».

Значения этой величины могут быть получены только из повседневной промышленной практики или продолжительных опытов с животными. Поэтому считать эти данные аналитически точными величинами нельзя. Таким образом, они не могут быть использованы для решения вопроса о действии отравляющих веществ при больших концентрациях и коротких экспозициях и, в рамках данного исследования, имеют лишь относительное значение.

Ниже приведены выдержки из двух таблиц по данным МАК.

Токсические концентрации веществ в пыли и дымах [4], мг на 1 м <sup>3</sup> воздуха		
Мышьяк		0,5
Свинец		0,15
Цианиды		5,0
Фториды		2,5
Паратион		0,1
Ртуть		0,1

Значения МАК * для газов и паров [5], ч. на млн.		
Акролеин	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$	0,5
Этиламин	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{NH}_2$	25
Бромистый этил	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	200
Хлористый этил	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	1000
Этиленхлоргидрин	$\text{ClCH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	5
Окись этилена	$(\text{CH}_2)_2\text{O}$	100
Аммиак	$\text{NH}_3$	100
Мышьяковистый водород	$\text{AsH}_3$	0,05
Бром	$\text{Br}_2$	1

\* Величины МАК принято выражать в частях на 1 млн., что соответствует объему газа или пара в кубических сантиметрах при 25° и давлении 760 мм рт. ст., отнесенному к 1 м<sup>3</sup> воздуха. Для пыли эта величина обычно выражается в миллиграммах на 1 м<sup>3</sup> воздуха.



		Продолжение
Хлор	$\text{Cl}_2$	1
Хлорбензол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	75
Хлороформ	$\text{CHCl}_3$	100
Хлористый водород	$\text{HCl}$	5
Цианистый водород	$\text{HCN}$	10
1 2-Дибромэтан	$\text{BrCH}_2\text{—CH}_2\text{Br}$	25
1,2-Дихлорэтан	$\text{CH}_2\text{Cl—CH}_2\text{Cl}$	100
Дихлорэтиловый эфир	$\text{ClC}_2\text{H}_4\text{—O—C}_2\text{H}_4\text{Cl}$	15
Дихлордифторметан	$\text{CCl}_2\text{F}_2$	1000
Дихлорфторметан	$\text{CHFC l}_2$	1000
Дихлортетрафторэтан	$\text{CF}_2\text{Cl—CF}_2\text{Cl}$	1000
Диметилсульфат	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$	1
Фтор	$\text{F}_2$	0,1
Фтортрихлорметан	$\text{CFCl}_3$	1000
Фтористый водород	$\text{HF}$	3
Карбонил никеля	$\text{Ni}(\text{CO})_4$	1
Нитроглицерин	$\text{C}_3\text{H}_5(\text{ONO}_2)_3$	0,5
Фосген	$\text{COCl}_2$	1
Треххлористый фосфор	$\text{PCl}_3$	0,5
Фосфористый водород	$\text{PH}_3$	0,05
Монохлористая сера	$\text{S}_2\text{Cl}_2$	1
Сероуглерод	$\text{CS}_2$	20
Сероводород	$\text{H}_2\text{S}$	20
Тетрахлорэтан	$\text{CHCl}_2\text{—CHCl}_2$	5
Тетрахлорэтилен	$\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$	200

### Смертельная доза

Рассмотрим еще одну сравнительную величину, которая еще несколько лет назад играла большую роль в военно-химической литературе. Речь идет о так называемой константе Габера. Эта величина получается опытным путем (опыты на животных) и представляет собой произведение концентрации  $C$  отравляющего вещества в воздухе (в миллиграммах на кубический метр) на время экспозиции  $t$  (в минутах) в том случае, когда такое воздействие приводит к смертельному исходу. Эта величина выражается формулой

$$C \cdot t = W \text{ (мг} \cdot \text{мин/м}^3\text{)}.$$



Произведение Габера обратно пропорционально токсичности данного вещества, т. е. токсичность тем выше, чем меньше значение смертельной дозы. Константа Габера применялась главным образом для характеристики отравляющих веществ удушающего и кожно-нарывного действия. При получении данных по константе Габера, так же как и при определении порога раздражения, границы переносимости или, наконец, величин МАК, необходимо учитывать зависимость точности измерений от различных условий опыта.

Флюри и Церник считают, что вообще в опытах с животными для получения воспроизводимых значений констант Габера концентрации должны быть сравнительно невелики. Вместе с тем в подобных опытах и слишком низкие значения концентраций также непригодны. При этом вид животного и степень его упитанности играют также большую роль. По-видимому, и произведение Габера можно применять при токсикологическом исследовании только с соответствующими ограничениями. В последние годы для таких отравляющих веществ, которые можно считать боевыми химическими веществами, в мировой литературе по токсикологии и фармакологии вводится термин «смертельная доза». Под этим термином обычно в европейской и американской научной литературе подразумевают среднюю смертельную дозу  $LD_{50}$ , т. е. такое количество отравляющего вещества, которое вызывает смерть 50% подопытных животных. Значение  $LD_{50}$  выражается обычно в миллиграммах или граммах на 1 кг живого веса.

Отношение количества отравляющего вещества к единице веса животного включает в себе косвенное требование учитывать, что фактически вся доза вещества действует внутри организма и что оно должно быть введено животному с пищей, интравенозно, подкожно или другим каким-либо путем. Для очень мелких живых организмов, например насекомых или червей, это требование невозможно выполнить полностью, и поэтому в таких случаях смертельная концентрация ЛС отвечает содержанию отравляющего вещества в определенном объеме воздуха. На основании полученных данных



приводят значения  $LC_{50}$  или чаще даже  $LC_{100}$  (в  $мг/л$ ,  $мг/м^3$  или  $г/м^3$ ) \*.

Нет необходимости подробнее объяснять, что величина  $LD_{50}$  того или иного отравляющего вещества только тогда может претендовать на какую-то ценность для целей токсикологии или фармакологии, когда наряду с характером аппликации будут приведены подробные указания на возраст, упитанность, пол и вид подопытных животных. Определение величин  $LD_{50}$  может быть сделано только на основании большого количества опытов, т. е. статистическим путем, вследствие чего необходимо иметь дело с животными одного вида. Только так можно осуществить сравнение экспериментальных результатов разных исследователей. Еще одним важным уточнением данных по  $LD_{50}$  является установление времени, в течение которого погибли 50% всех подопытных животных. Указание этого времени наряду с данными по  $LC_{50}$  и  $LC_{100}$  совершенно необходимо, так как при смертельном исходе в результате отравления за счет ингаляции удается только очень грубо оценить резорбированное количество отравляющего вещества. В этом случае время будет решающим фактором для суждения о токсичности отравляющего вещества или для сравнения токсичности двух отравляющих веществ.

## СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ, В ЧАСТНОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ, ДЕЙСТВИЕМ

### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Известно, что многообразие свойств веществ связано с их структурой, с определенным положением атомных групп в молекуле, с их взаимным расположением и прочими геометрическими характеристиками молекул. Другими словами, те свойства окружающих нас предметов, при помощи которых мы различаем или сравниваем их, а именно: форма, цвет, окраска, запах, вкус, прочность,

\* Подробности об экспериментальном определении смертельной дозы читатель найдет в книге Тира [6].



устойчивость и т. д. во всем их многообразии и подчас противоречивости, нередко обусловлены очень незначительным качественным и количественным различием строения молекул.

Стремление любого естествоиспытателя, а особенно химика или физика, направлено на открытие и установление тех законов, которые лежат в основе как видимых, так и на первый взгляд незаметных свойств материи. Сейчас уже глубоко изучены законы возникновения и роста различных кристаллических структур, а также связанные с этим свойства многих кристаллов, руд, пород и минералов. В настоящее время не только знают, что небо имеет голубой цвет, а листья зеленый, но и понимают причину возникновения природных окрасок в каждом отдельном случае, например физический закон рассеяния света, определяющий окраску неба, и химическое строение вещества, окрашивающего листья. Современный ученый способен синтезировать такие вещества, свойства которых будут predeterminedены наперед заданной структурой.

Успехи в области химии позволили создать в лабораториях такие красители и материалы, которые по своим искусственно созданным качествам и свойствам во многом превосходят все, что имеется в природе; найдены лекарства, которые излечивают самые страшные и опасные болезни.

Но наряду с этим в поисках средств уничтожения созданы и боевые химические вещества.

Несмотря на то что сведения о токсическом действии некоторых растений, животных и минералов на человеческий организм уходят в глубь веков, а поиски ядов для уничтожения врагов, для подавления боли или для наркоза предпринимаются с незапамятных времен, прошло только несколько десятилетий с тех пор, как впервые удалось связать физиологическое действие отравляющих веществ с их химическим строением. В конце прошлого столетия химики на основании результатов, достигнутых в области получения искусственных красителей, стремились синтезировать лекарственные вещества с определенными свойствами, необходимыми для лечения определенных заболеваний. Другими словами, ученые пытались



получить вещества с заранее заданным строением их молекул, действующие на определенные области живого организма. Какие громадные успехи за это время были достигнуты Эрлихом и его школой в области хемотерапии, знает каждый человек.

Очень часто трудно провести грань между лечебным и токсическим действием химических веществ. В связи с этим со времен первой мировой войны, после первого успешного применения химического оружия, во многих странах началось систематическое изучение связи физиологического действия и особенно токсичности со строением химических веществ. Среди органических соединений мышьяка, ставших известными благодаря работам Эрлиха, были найдены многочисленные токсичные вещества, часть которых была использована в качестве отравляющих веществ. Вещества, пригодные для военных целей, нашли и среди органических серусодержащих соединений, и алифатических аминов. Разумеется, эти поиски были связаны с многочисленными случайными открытиями. Но только постепенно удалось установить закономерные связи между строением и воздействием, так же как это имеет место, например, для красителей или фармацевтических препаратов. До сих пор наиболее ярким примером этого является систематическое исследование Шрадера с сотрудниками в области фосфорорганических веществ. Первоначально предпринятое исследование в поисках синтетических ядов для борьбы с паразитами растений и животных привело к открытию отравляющих веществ, наиболее разрушительно действующих на человеческий организм.

## II. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ АТОМОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП В МОЛЕКУЛАХ НА ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В этой главе будет сделана попытка на основании имеющегося экспериментального материала уточнить некоторую связь химического строения с физиологическим действием ряда отравляющих веществ\*.

\* В этой связи см. работу Альберта [7].



Почти все отравляющие вещества, имеющие военное значение, являются органическими соединениями. Кроме двойной соли аммонийбериллийфторида, которую можно использовать для заражения воды, мышьяковистого и фосфористого водородов, обладающих общетоксическим действием, но не применимых вследствие неподходящих физических свойств, не имеется других неорганических токсичных соединений, пригодных для военных целей. В настоящее время трудно провести границу между органической и неорганической химией. Металлоорганические соединения занимают промежуточное положение, и среди них имеются соединения, которые могут иметь определенное военно-химическое значение, — это некоторые карбонилы металлов и тетраэтилсвинец. Для большинства органических ОВ, нашедших применение в качестве боевых химических веществ, характерно наличие гетероатомов. Сильнодействующие отравляющие вещества (а только такие здесь и рассматриваются), кроме некоторых ядов животного и растительного мира, таких, как кантаридин или окись углерода, в редких случаях состоят только из трех главных элементов — углерода, водорода и кислорода. Обычно в них входят элементы, наличие которых и придает им токсические свойства при действии на теплокровные организмы: фтор, хлор, сера, азот, фосфор и мышьяк. Те элементы, которые входят в состав металлоорганических соединений, здесь не упомянуты.

Рассмотрение периодической системы показывает, что названные элементы, за исключением мышьяка, находятся в V, VI и VII группах двух первых малых периодов. До того как сделать выводы из этого положения, следует рассмотреть гетероатомы, имеющие наиболее важное значение для отравляющих веществ, и признаки их действия на организм.

### **Влияние галоидов, особенно атомов хлора и фтора, в молекулах ОВ на токсичность**

Уже элементарные галоиды, как и их ионы, обладают токсическим действием на теплокровные организмы. Их токсичность максимальна для фтора и снижается к



йоду. Для галоидов, содержащихся в органической молекуле, эта закономерность сохраняется, но в этом случае при оценке токсичности необходимо учитывать подвижность галоида, зависящую как от его пространственного положения в молекуле, так и от характера смещения центра заряда молекулы. Например, общеизвестно полное отсутствие токсичности у большинства фтор- или фторхлорсодержащих углеводородов либо вследствие очень прочной связи атома фтора, либо за счет общей химической инертности соединений этого класса. В противоположность этому производные фторкарбоновых кислот очень активны в физиологическом отношении.

Электрический заряд и размеры атома галоида имеют также большое значение, так как, например, сильно электроотрицательный атом фтора гораздо более подвижен, а отсюда и более реакционноспособен, чем в некоторых случаях даже положительный атом йода, вес и размер которого подчас исключают возможность взаимодействия его с некоторыми веществами. Можно очень наглядно продемонстрировать различие галоидов на примере слезоточивых газов. В то время как эфиры фторуксусной кислоты не вызывают слезоточивого раздражения, соответствующие эфиры хлор-, бром- и йодуксусной кислот обладают слезоточивым действием, возрастающим от хлорзамещенных к йодзамещенным.

Усиление лакримогенного действия при переходе к йодзамещенным наблюдается от хлорацетона к бромацетону или при сравнении бензилбромида с соответствующим йодидом. Степень токсичности названных соединений, наоборот, в противоположность лакримогенным свойствам убывает от производных фтора к производным йода, т. е. наиболее токсичными среди эфиров галоидкарбоновых кислот следует считать эфиры фторкарбоновых кислот. Увеличение токсического эффекта от фторпроизводных к йодпроизводным может быть установлено по дигалоиддиэтилсульфидам, известным как кожно-нарывные отравляющие вещества, среди которых общеизвестным и технологически наиболее легко доступным является  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид.



Современные отравляющие вещества представляют собой яркий пример повышения токсичности с введением атома фтора: наиболее сильные синтетические яды — это соединения фтора.

Кроме этого, имеет значение и то обстоятельство, сколько атомов галоида введено в молекулу; известно, например, что увеличение числа атомов галоида в эфирах хлормуравьиной кислоты приводит к ослаблению эффекта слезотечения, но зато усиливает удушающее действие. Так, монохлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты действует исключительно как лакриматор, тогда как трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты обладает лишь слабым лакримогенным действием, но зато является легочным отравляющим веществом с ярко выраженным удушающим действием (так называемый дифосген). Увеличение числа атомов галоида, может, однако, и уменьшить токсическое действие до полного его уничтожения. В качестве примера могут служить дихлордиэтилсульфид, дифенилхлорарсин и монофторуксусная кислота, введение в молекулы которых последующих атомов галоида приводит к значительному ослаблению первоначального токсического эффекта. Как известно из общих положений органической химии, положение атома галоида в молекуле определяет степень и характер токсического действия: например, алкилбензолы, содержащие галоид в боковой цепи, всегда являются в большей или меньшей степени лакриматорами, тогда как соединения с атомом галоида в ядре в этом смысле абсолютно не токсичны. То же самое наблюдается и в алифатических соединениях.  $\alpha$ -Хлорпроизводные эфира пропионовой кислоты обладают меньшим слезоточивым действием, чем  $\beta$ -хлорпроизводные.

Для эфиров фторкарбоновой кислоты Сартори [8] вывел следующую зависимость между химической структурой и физиологическими свойствами:

«Соединения, способные при окислении или гидролизе к образованию радикала  $F-CH_2-CO-$ , всегда обладают токсическим действием. Любое изменение в составе этого радикала снижает или совсем уничтожает этот токсикологический эффект.



Эфиры типа  $F(CH_2)_nCOOC_2H_5$  токсичны в том случае, когда  $n$  — нечетное число, тогда как при четном  $n$  они практически не обладают таким действием.

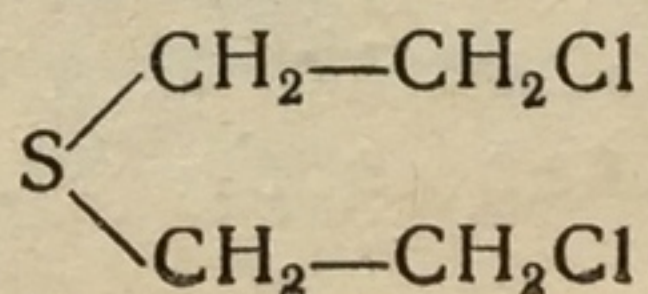
Изменение степени токсичности хорошо объясняется теорией  $\beta$ -окисления жирных кислот с длинной цепью, которое происходит в животном организме. По данным Сондерса при нечетном  $n$  вследствие  $\beta$ -окисления образуется токсичная фторуксусная кислота, а при четном значении  $n$  реакция идет до образования нетоксичной  $\beta$ -фторпропионовой кислоты; последняя же при  $\beta$ -окислении не переходит во фторуксусную кислоту.

Увеличение числа  $n$  в молекуле вышеназванных эфиров обуславливает и усиление токсичности, которая становится максимальной при  $n$ , равном 5. При  $n$ , большем 5, токсичность снова уменьшается.

Если в эфирах этого типа этильную группу заменить на группу  $\beta$ -фторэтильную, то в таких соединениях токсичность возрастает при нечетных значениях  $n \leq 9$ .

### Влияние атома серы в молекуле ОВ на токсичность

Элементарная сера — в противоположность элементарным галоидам — физиологически относительно безвредна. Насколько токсична сера как в неорганических, так и в органических соединениях, зависит в значительной степени от валентности атома серы в этом соединении. За исключением многочисленных лекарственных препаратов (сульфамиды, некоторые сульфоны, применяемые в качестве снотворных, и, наконец, соединения, содержащие группу SH, употребляемые для защиты от облучения), физиологически активные вещества содержат обычно сульфидную серу. Из всех веществ особенно интересен  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид, обладающий кожно-нарывным действием:



Химическое  
Сильное  
почти полное  
атом серы

Достаточно  
хлора на ги  
атомы водо  
уничтожить  
окисления  
этилсульфо  
ность получ  
электрополо

O=S

$\beta, \beta'$ -Дихлор

Параллельн  
идная расте  
которой сте  
действия.

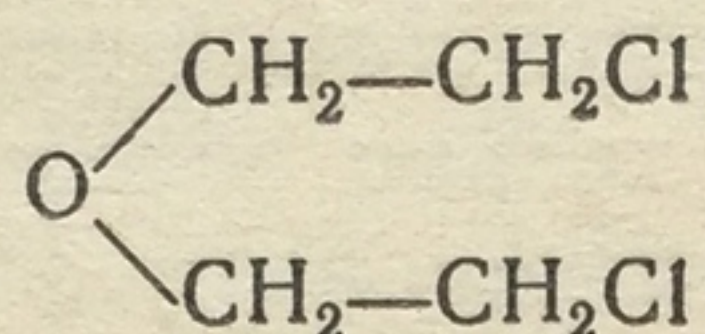
Согласно  
атомов серы  
уменьшать  
дихлордиэтил

по сравнен  
раза меньше  
В ряду  
ты имеется  
сти при

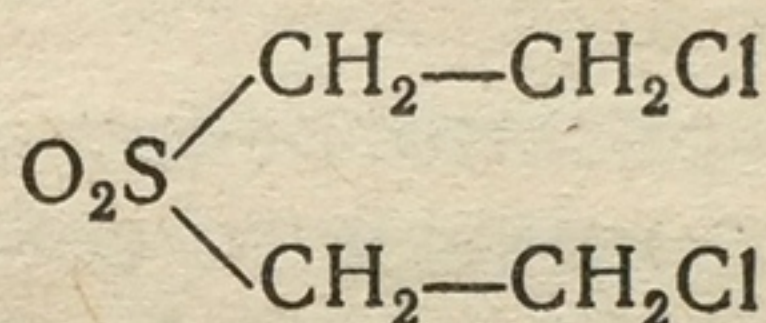
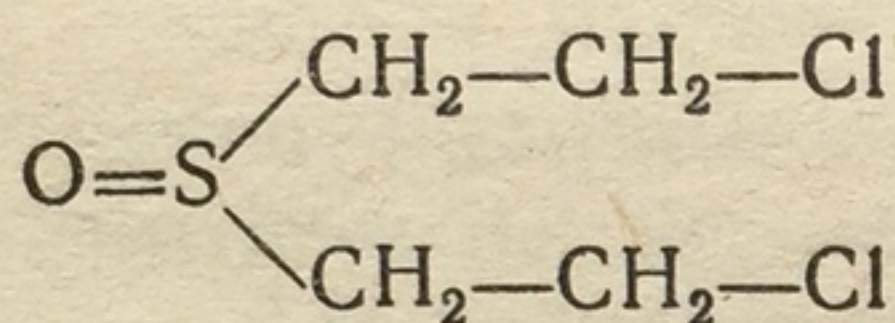
\* Однако  
штейна), ко  
стве  $\beta, \beta'$ -ди



Сильное кожно-нарывное действие этого вещества почти полностью пропадает, если в молекуле заменить атом серы на атом кислорода:



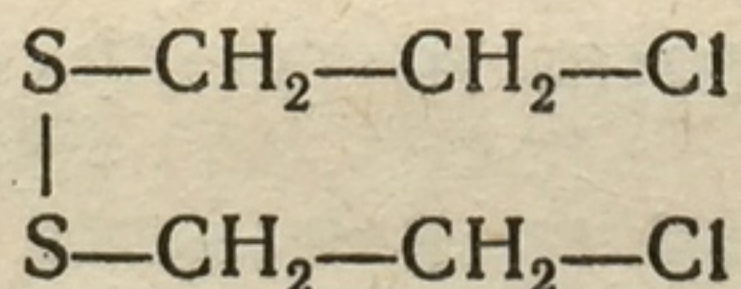
Достаточно даже, сохранив серу, заменить оба атома хлора на гидроксильные группы (тиодигликоль) или на атомы водорода (диэтилтиоэфир), чтобы полностью уничтожить токсическое действие препарата. Если путем окисления перевести дихлордиэтилсульфид в дихлордиэтилсульфоксид или дихлордиэтилсульфон, то токсичность полученных соединений снижается с увеличением электроположительной валентности серы:



$\beta,\beta'$ -Дихлордиэтилсульфоксид     $\beta,\beta'$ -Дихлордиэтилсульфон

Параллельно увеличению валентности понижается липоидная растворимость веществ, что можно считать до некоторой степени объяснением исчезновения токсического действия.

Согласно исследованиям Бенната, увеличение числа атомов серы в молекуле дихлордиэтилсульфида должно уменьшать его кожно-нарывное действие; так, например, дихлордиэтилдисульфид:



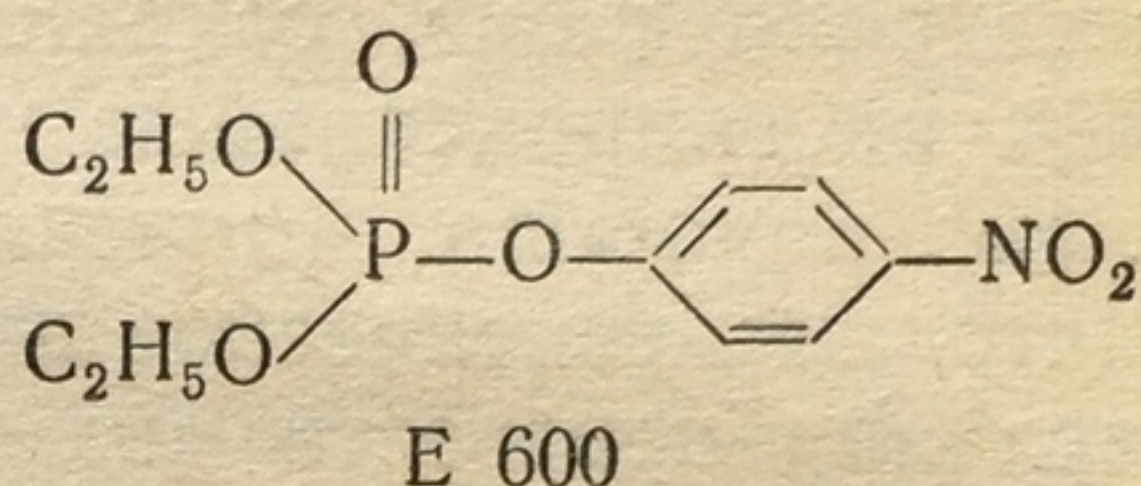
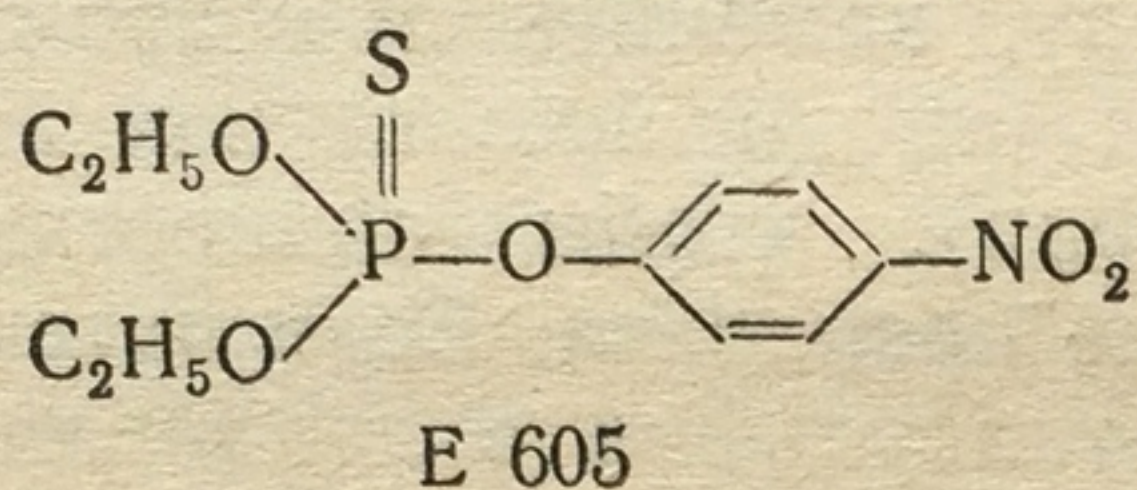
по сравнению с дихлордиэтилсульфидом обладает в три раза меньшим физиологическим действием\*.

В ряду органических производных фосфорной кислоты имеется интересный пример возникновения токсичности при замене атома серы на кислород. Это имеет

\* Однако в литературе описаны дихлордиэтилполисульфиды  $\text{ClCH}_2\text{—CH}_2\text{—(S)}_x\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{Cl}$  (так называемый иприт Левинштейна), кожно-нарывное действие которых не меньше, чем действие  $\beta,\beta'$ -дихлордиэтилсульфида.



место в случае E 605 (диэтиловый эфир *n*-нитрофенилтиофосфорной кислоты). Диэтил-*n*-нитрофенилтиофосфат в физиологическом отношении неактивен, а ранее приписывавшаяся ему токсичность, проявлявшаяся в ряде симптомов, возникает только вследствие его преобразования в организме в диэтиловый эфир *n*-нитрофенилфосфорной кислоты, который и является сильным ядом:



### Влияние атома азота в молекуле ОВ на токсичность

При рассмотрении вопроса о влиянии азота на характер химического соединения необходимо иметь в виду группу, в составе которой азот входит в ту или иную молекулу. Само собой разумеется, что азот в составе нитро- или нитрозогруппы резко отличается от азота в составе аминогруппы или какой-нибудь другой. Здесь рассматриваются следующие группы:

Нитрогруппа	—NO <sub>2</sub>	
Оксимная группа	=NOH	
Аминогруппа	—NH <sub>2</sub>	или —NR <sub>2</sub>
Циангруппа	—CN	

### ВЛИЯНИЕ НИТРОГРУППЫ

Сравнительно редко встречаются отравляющие вещества, содержащие нитрогруппу. Из тех соединений, которые могут считаться интересными, следует назвать: хлорпикрин, бромпикрин, трихлорнитрозометан, тетрахлординитроэтан и *o*-нитробензилхлорид, а также диэтиловый эфир *n*-нитрофенилфосфорной кислоты.

Влияние нитрогруппы в молекуле *o*-нитробензилхлорида становится совершенно ясным при сравнении этого соединения с хлористым бензилом. Раздражающее действие последнего значительно слабее, чем у нитропроизводного. При рассмотрении других нитросоединений,

Химическо  
обладающих  
вить, как об  
скольких нитр  
бенно если по  
к усилению ра  
Интересно  
*n*-нитрофенилф  
периментами  
в любое друго  
полному исчез  
единения. Тот  
группы этого  
карбоновых к  
действием, ан  
Только замена  
фосфорной кислот  
группой, на хл  
ными свойства  
(Шрадер). Тот  
трофенил)тиоф  
ность соединен  
следствием вве  
ние 3. Это нез  
нения дало зна  
теплокровных.  
вого эфира *n*-  
равна 6,4 мг/ка  
личина возрас



обладающих слезоточивым действием, можно установить, как общее правило, что введение одной или нескольких нитрогрупп в соответствующую молекулу (особенно если последняя уже содержит галогид) приводит к усилению раздражающих свойств.

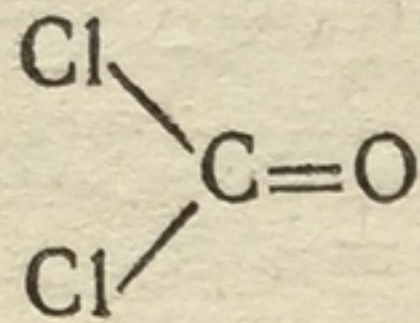
Интересно влияние нитрогруппы в диэтиловом эфире *n*-нитрофенилфосфорной кислоты. Многочисленными экспериментами доказано, что перемещение нитрогруппы в любое другое положение приводит к частичному или полному исчезновению токсического действия этого соединения. Тот же результат получают при замене нитрогруппы этого эфира на хлор, циан, родан или эфиры карбоновых кислот. Все эти соединения не обладают действием, аналогичным действию нитропроизводных. Только замена в диэтиловом эфире *n*-нитрофенилтиофосфорной кислоты атома водорода, соседнего с *n*-нитрогруппой, на хлор дает вещество, обладающее инсектицидными свойствами; оно известно под названием хлортион (Шрадер). Токсичность хлортиона [диэтил-(3-хлор-4-нитрофенил)тиофосфата] значительно меньше, чем токсичность соединения, не содержащего хлора, что является следствием введения хлора в фенильное ядро в положение 3. Это незначительное изменение структуры соединения дало значительное изменение токсичности ОВ для теплокровных. Так, например,  $LD_{100}$  для крыс диэтилового эфира *n*-нитрофенилтиофосфорной кислоты (Е 605) равна 6,4 мг/кг, тогда как для хлорпроизводного эта величина возрастает до 500 мг/кг.

#### ВЛИЯНИЕ ОКСИМНОЙ ГРУППЫ

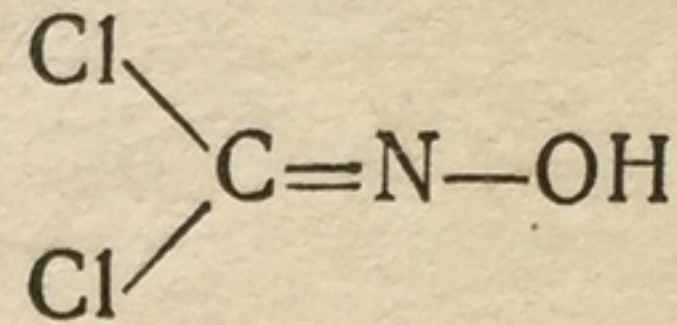
Отравляющие вещества, содержащие в составе молекулы оксимную группировку, встречаются среди веществ крапивного действия. Исследование влияния этой группы пока не завершено, так что в настоящий момент нельзя сказать с уверенностью, в какой степени сильное кожное действие этой группы связано с наличием в молекуле группы  $=N-OH$ . Известны факты проявления крапивного действия у веществ, которые совсем не содержат азота, например у хлорацетофенона, хотя его действие и не носит такого резко выраженного характера,



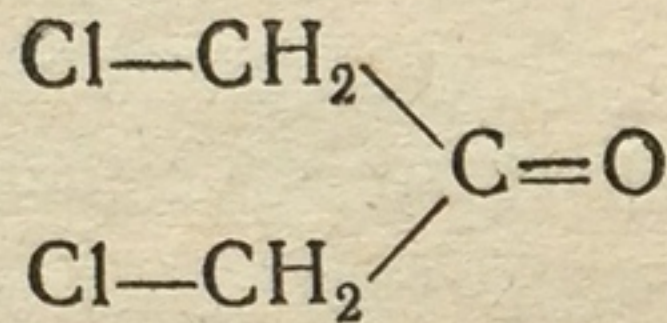
Во всяком случае, можно считать установленным, что введение оксимной группы в некоторые галоидсодержащие соединения в значительной мере изменяет их физиологическое действие. В качестве примера можно привести следующие соединения:



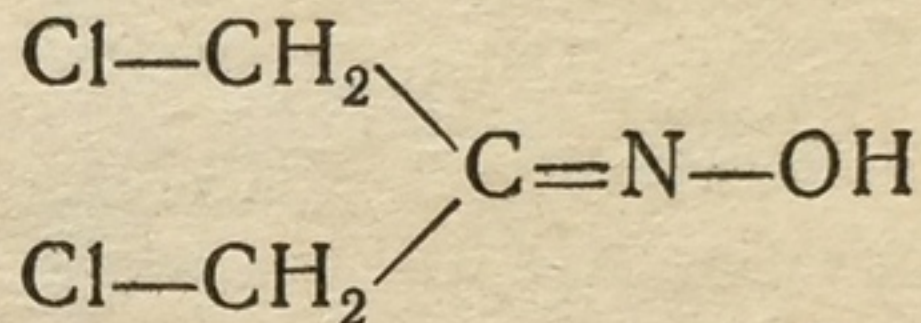
Фосген (действие на легкие, отсутствие кожного действия)



Фосгеноксим, или дихлорформ-оксим (ярко выраженное крапивное действие, при вдыхании дополнительно раздражающее действие)



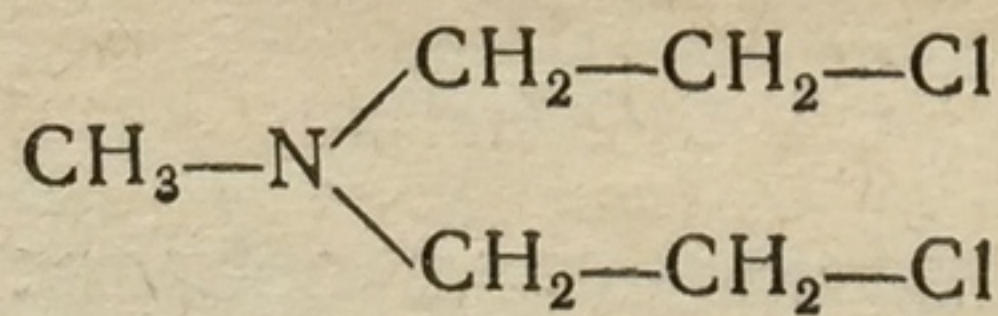
Дихлорацетон (слезоточивое действие, незначительное кожное действие)



Дихлорацетон-оксим (крапивное действие, очень ослабленное лакримогенное действие)

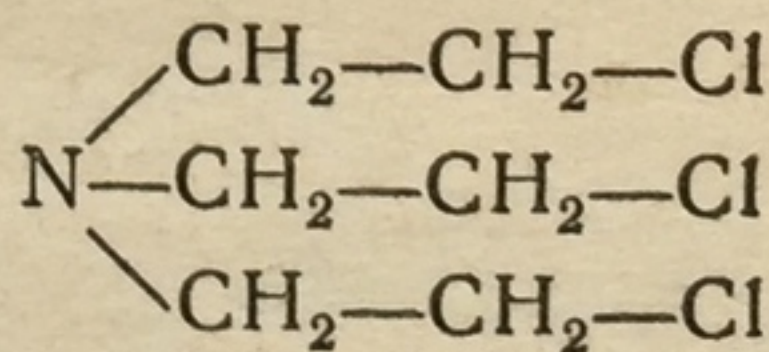
#### ВЛИЯНИЕ АМИНОГРУППЫ ( $-\text{NH}_2$ ИЛИ $-\text{NR}_2$ )

До сих пор неизвестны отравляющие вещества, которые содержали бы свободную аминогруппу  $-\text{NH}_2$ . Вместе с тем имеется большое количество соединений, представляющих собой производные аминов и являющихся промышленными ядами. Среди алкиламинов имеются и боевые отравляющие вещества; примером могут служить так называемые азотные аналоги иприта:



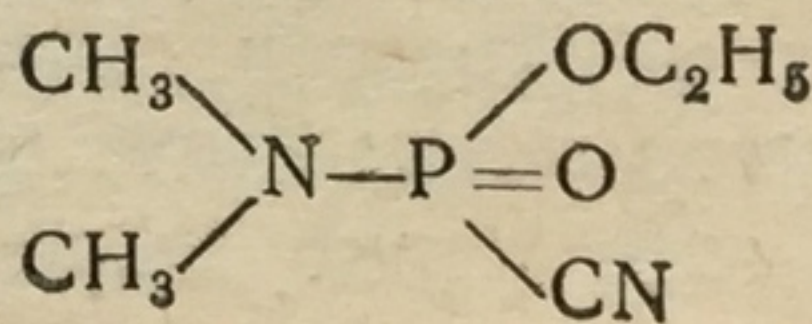
$\beta, \beta'$ -Дихлордиэтил-N-метиламин

или



$\beta, \beta', \beta''$ -Трихлортриэтиламин

Алкиламидная группа находится в табуне — отравляющем веществе, представляющем особый интерес. Табун является диметиламидом этилового эфира цианфосфорной кислоты:





Для соединений ряда алкилированных аминов, представляющих интерес как боевые отравляющие вещества, характерно, что все они являются производными преимущественно галоидированных алкиламинов.

Токсичность, а также химическая и физическая устойчивость и связанная с ними физиологическая активность незамещенных алкиламинов оказываются недостаточными для использования их в качестве боевых отравляющих веществ.

Сартори [8] установил следующую зависимость между химической структурой и токсическим действием алкиламинов (азотные аналоги иприта), применяемых в качестве отравляющих веществ.

«Для того чтобы вещество приобрело токсические свойства, необходимо наличие двух  $\beta$ -галоидэтильных групп. Увеличение молекулы приводит обычно к ослаблению токсического действия. В N-арил- $\beta$ ,  $\beta'$ -дихлордиэтиламинах замещение в ядре приводит к ослаблению токсичности, если это замещение снижает реакционную способность атома галоида».

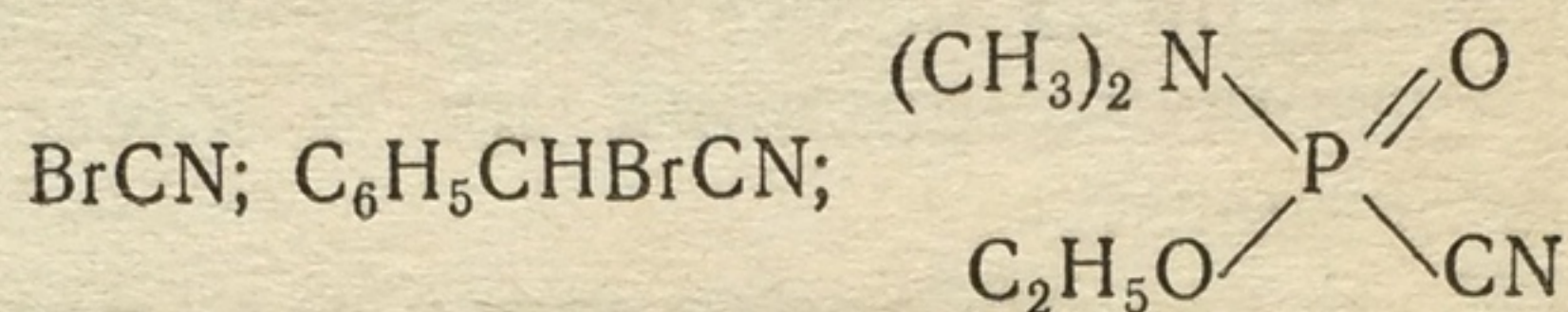
В настоящее время имеется тенденция систематизировать токсические органические соединения азота, а также органические вещества, содержащие серу, и установить, в какой мере эти два элемента участвуют в обмене веществ теплокровных. Безусловно, не является случайностью то обстоятельство, что органические соединения, имеющие в своем составе серу или азот, являются обычно веществами, действующими на кожу. Общеизвестен факт некоторого сродства токсичных органических производных серы и азота к структурно-подобным составным частям кожи и живых тканей. Таким образом, их можно считать ядами, которые аналогичны веществам, находящимся в живом организме. К таким же соединениям можно отнести и фосфорорганические вещества, действующие на организм преимущественно как ингибиторы ферментов, т. е. как нервные яды.

Этой группе «родственных» организму отравляющих веществ противостоят яды, чуждые организму, — соединения мышьяка и металлоорганические вещества (тетраэтилсвинец и тетракарбонилникель).



## ВЛИЯНИЕ ЦИАНГРУППЫ

Среди органических соединений, содержащих циан-группу, можно отметить соединения как с большей, так и с меньшей токсичностью по сравнению с токсичностью синильной кислоты. В качестве примера могут быть на-званы



Очень своеобразен также факт определенного ослаб-ления токсичности вещества при введении в молекулу второй циангруппы.

Если в одной молекуле имеется и циангруппа, и атом галоида, то влияние на токсичность первой ослабляется, но резко возрастают лакримогенные свойства. приме-ром могут служить галогидцианы, бромбензилцианид и фенилкарбиламинохлорид. В то время как большинство отравляющих веществ, разлагаясь в организме или при действии химических реагентов, образуют безвредные вещества, продуктом разложения цианпроизводных яв-ляется чрезвычайно токсичная синильная кислота, кото-рая и приводит к вторичному отравлению.

Влияние атома мышьяка в молекуле ОВ  
на токсичность

Соединения мышьяка, главным образом трехвалент-ного, являются сильнейшими ядами для теплокровных организмов. Так же как и в уже рассмотренных органи-ческих соединениях серы и азота, применяемых в каче-стве химических боевых веществ, мышьяксодержащие органические соединения могут иметь в своем составе циангруппу и атомы галоидов.

Использование мышьяксодержащих органических соединений в качестве боевых отравляющих веществ возможно при замещении двух валентностей мышьяка одинаковыми группами или атомами, а третья валент-ность может быть замещена любым другим атомом или группой, что подтверждается приведенными ниже при-мерами. В ряду галогидарсинов третичный хлорвинил-

Хим  
арсин (β,  
физиологиче  
хлордвини  
вичному  
CH=C  
As-CH=C  
CH=C

По этим  
нилдихло  
более ак

Те же ра  
относятся

Для  
ное знач  
структур

По ан  
аминосоде  
щие в с

преимуш  
действие  
ниларсин

переходе  
бензола.

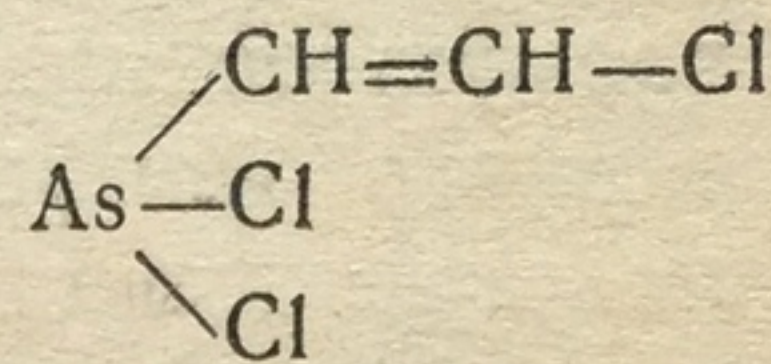
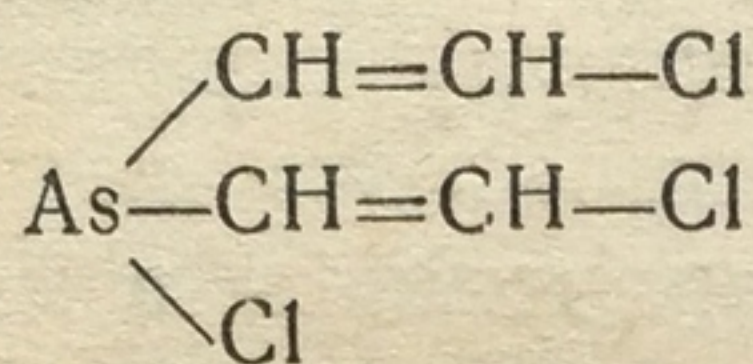
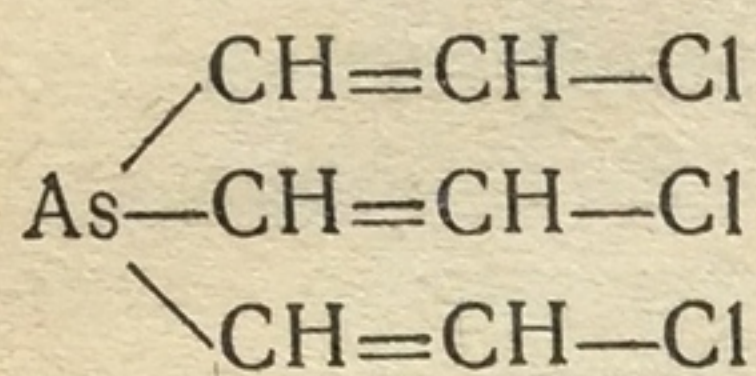
и раздра  
содержа  
группу,

сколько  
причем  
йодпроиз

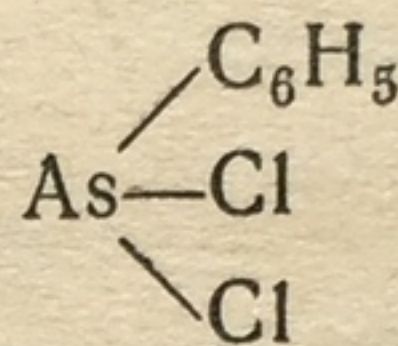
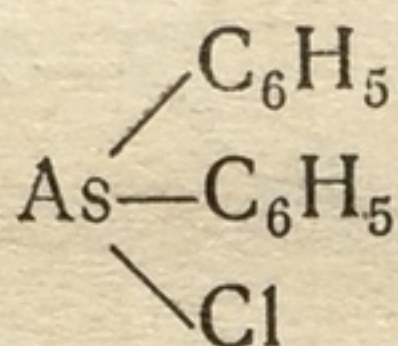
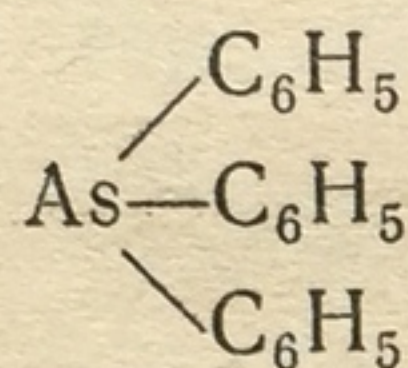
Физио  
представ  
кислоты,



арсин ( $\beta, \beta', \beta''$ -трихлортривиниларсин) уступает по физиологическому действию вторичному арсину ( $\beta, \beta'$ -дихлордивинилхлорарсину), а этот в свою очередь — первичному ( $\beta$ -хлорвинилдихлорарсину):



По этим же соображениям такие соединения, как фенилдихлорарсин и дифенилхлорарсин, физиологически более активны, чем трифениларсин:



Те же рассуждения, что и для фенильных производных, относятся и к соединениям алкиларсинов.

Для мышьяксодержащих соединений, имеющих военное значение, характерны также и некоторые другие структурные особенности.

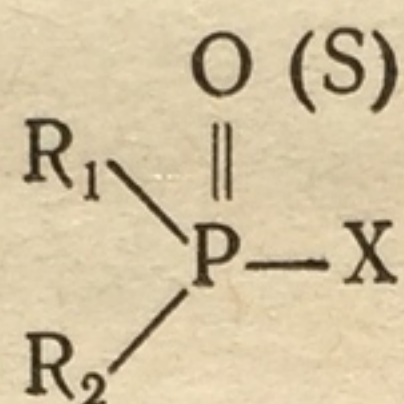
По аналогии с хлорэтильными производными тио- и аминсоединений мышьяксодержащие вещества, имеющие в своем составе хлорвинильную группу, обладают преимущественно кожным действием. Раздражающее действие проявляется особенно резко у диалкил- и дифениларсинов. Раздражающее действие ОВ ослабевает при переходе от производных бензола к производным алкилбензола. Наибольшая токсичность по общетоксическому и раздражающему действию достигается у тех мышьяксодержащих соединений, которые имеют в составе циангруппу, связанную непосредственно с мышьяком; несколько ниже токсичность галоидарсинпроизводных, причем токсичность снижается от хлорпроизводных к йодпроизводным.

### Влияние атома фосфора в молекуле ОВ на токсичность

Физиологическое действие отравляющих веществ, представляющих собой органические эфиры фосфорной кислоты, тесно связано с их химической структурой и



является интересной областью исследования для химиков и токсикологов. Один из известнейших исследователей Шрадер, начав работать в этой области в 1937 г., установил на основании своих исследований так называемую основную формулу структуры биологически активного фосфорорганического вещества. Эта формула не утратила своего значения и в настоящее время и показывает взаимосвязь структуры и биологического действия:



Шрадер [9] формулирует это положение следующим образом:

«Органические эфиры фосфорной кислоты обладают биологической активностью в том случае, если к центральному атому, наряду с соединенными двойной связью кислородом или серой, присоединены две одинаковые или различные группы и, кроме того, еще одна кислотная группа неорганического или органического происхождения».

Другими словами, следует ожидать проявления физиологической активности у любого фосфорорганического соединения в том случае, если имеется в качестве центрального атома пентавалентный фосфор, который двумя связями соединен с кислородом (или серой). Радикалы  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  (см. формулу) представляют собой нейтральные радикалы, например алкильные, алкоксильные или даже остатки первичных или вторичных аминов, например  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ . Пятая валентность фосфора замещена ацильной группой или остатком галоидоводородной (фтор, хлор, бром или йод), синильной или любой другой кислоты.

Анализируя взаимосвязь структуры и физиологической активности в эфирах фторфосфорной кислоты  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{F}$ , Сартори [8] указывает:

«Фторфосфаты с разветвленной цепью более токсичны, чем с прямой, причем разветвление цепи



от углерода, к которому присоединен кислород, дает, по-видимому, больший эффект, чем разветвление на конце цепи.

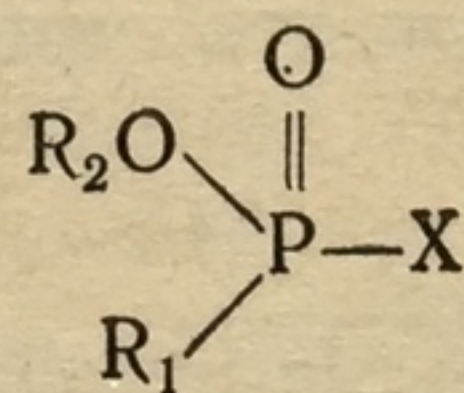
Замещение фтора другими группами, например Cl, CN, SCN или  $\text{CH}_3\text{NH}$ , снижает миотическое действие и вообще значительно ослабляет токсические свойства веществ.

Введение одной или нескольких метильных групп между атомами фтора и фосфора уменьшает токсичность вещества.

Замещение атома кислорода на атом серы в группе RO также ослабляет токсическое действие.

Наоборот, замещение одной или обеих групп RO группой  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$  в значительной степени усиливает токсичность. Однако присутствие двух групп  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$  — полностью уничтожает миотическое действие».

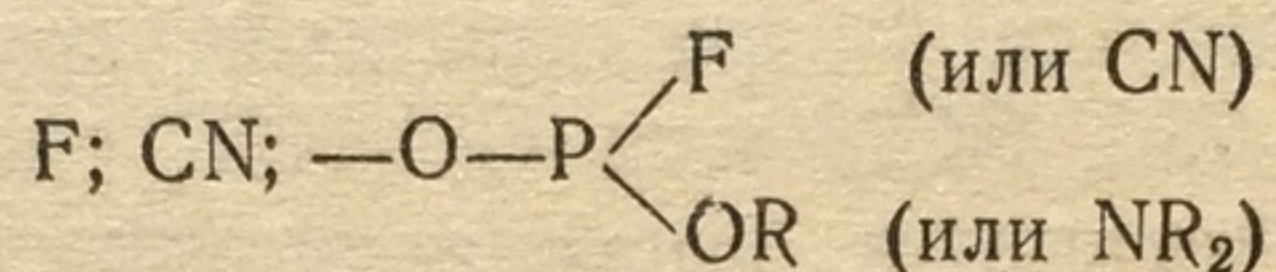
Если сравнить эфиры фторфосфорной кислоты, пригодные для военного использования, такие, например, как диизопропилфторфосфат, зарин и зоман, по их химической структуре и токсичности, то можно сделать следующие выводы: токсичность эфира фторфосфорной кислоты типа  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{F}$  можно повысить заменой одной алкоксигруппы на алкильную группу или выбором такой алкоксильной группы, которая содержала бы по крайней мере один вторичный, а еще лучше один вторичный и один третичный атомы углерода. На основании этого правила можно сделать предположение о существовании соединений, которые по своей токсичности значительно превосходят даже наиболее токсичный из известных соединений этого ряда — зоман. Некоторые из этих гипотетических соединений приведены ниже, однако ничего нельзя сказать о возможности их синтеза



$\text{R}_1$  может быть:  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_2\text{H}_5-$ ;  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$   
или даже  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ;  $\text{R}_2$  может быть:  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ;



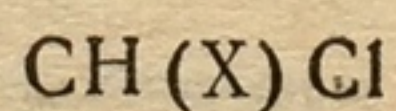
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3$  или  $\text{FCH}_2-\text{CH}_2-$ ; X — одна из  
 |  
 следующих групп:



Для эфиров фосфорной кислоты можно определенно и однозначно говорить о связи структуры с их свойствами, что для других физиологически активных веществ не всегда осуществимо.

Необходимо указать еще на одну качественную закономерность, касающуюся большого числа отравляющих веществ, описанных в этой книге.

Значительная часть отравляющих веществ раздражающего и кожного действия, а также ингибиторы эстеразы, т. е. вещества, которые имеют военное значение, состоят в основном из четырех основных элементов. Три из них во всех соединениях одинаковы, тогда как четвертый — кислород, сера, азот или мышьяк — определяют характер вещества. Это можно выразить следующим образом:



X = O — хлорацетофенон, хлорацетон, дихлорэфир и др.;

X = S — иприт;

X = N — азотный аналог иприта, фенилкарбиламинхлорид и др.;

X = As — люизит, этилдихлорарсин, кларк I и др.

Если эту общую формулу вещества расширить и вместо хлора поставить любые галоиды или псевдогалоиды (например, циангруппу), а вместо X группу  $\text{PO}_x$ , то она будет соответствовать еще большей группе отравляющих веществ:

$\text{CHAsCN}$  — кларк II и другие цианарсины,

$\text{CH(PO}_x\text{)F}$  — производные фторфосфорной кислоты,

$\text{CHOF}$  — эфиры фторкарбоновых кислот, фторалкоголи и т. д.



Итак, сопоставив вновь все сочетания элементов в ОВ, получим следующие группы элементов:

C	H	O	F
C	H	O	Cl
C	H	S	Cl
C	H	N	Cl
C	H	As	Cl
C	H	As	CN
C	H	(PO <sub>x</sub> )	F

Если атомы галоида заменить на водород или гидроксил (ОН), то образуется нетоксичное или значительно менее токсичное соединение. То же и с центральным атомом: его отсутствие или замещение приводит к значительному снижению или полному исчезновению токсических свойств. Такой анализ химических структур отравляющих веществ по типичным группам элементов позволяет сделать следующие выводы о связи между химическим строением и физиологическим действием веществ, являющихся токсичными для теплокровных организмов.

Для синтеза известных до сих пор отравляющих веществ в ряду алифатических и ароматических органических соединений достаточно максимум пять различных элементов.

В молекуле отравляющего вещества, кроме атомов углерода и водорода, обязательно присутствие отрицательной одновалентной ацильной группы. Последняя должна представлять собой преимущественно галогид, или циан, или, в крайнем случае, промежуточную группу, например двухвалентный атом элементов V или VI группы периодической системы.

Химическое соединение становится токсическим в том случае, если галогид, циан или какой-нибудь элемент V или VI группы периодической системы стоит в определенном порядке в молекуле по отношению к другим группам. Замещение или отсутствие элемента V или VI группы равнозначно замещению или отсутствию галоида или циана и во всех случаях приводит к снижению или полному исчезновению токсичности.



Все эти положения неприменимы по отношению к гетероциклическим и металлоорганическим соединениям, а также и к соединениям углерода, не содержащим водород.

#### ЛИТЕРАТУРА К ОБЩЕЙ ЧАСТИ

1. Herbst H., Über die Flüchtigkeit und Vernebelung organischer Stoffe, in „Kolloidchemische Beihefte“, 1926.
2. Mohlerin H., Helv. chim. acta, 26 157, 1943.
3. Moeschlin, Klinik und Therapie der Vergiftungen, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1956, S. 15.
4. Threshold Limit Values 1954, Archives Industr. Hyg. 2, S. 532, 1954.
5. Oettel, Berufsgenossenschaft, 1954, S. 48—49.
6. Ther L., Pharmakologische Methoden, Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1949.
7. Albert A., Ergebnisse der Physiologie, biol. Chemie und experimentellen Pharmakologie, Bd. 49, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1957.
8. Sartori M., Chem. Rev., 48, 1951.
9. Schrader G., Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen. Monographien zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“ Nr. 62, Chemie GmbH, Weinheim-Bergstraße, 1951 (1953).

В главе  
кие отравл  
раздражен  
соглотка, л  
Значите  
ное примен  
в арсенале

ВЕЩЕ  
С ЯРКО

Отравля  
преимущест  
нейшем мы  
щие веществ  
алифатическ  
ские кетонь  
конец, галок  
их производ  
галоидцианы  
действия ана  
зом, к слезот  
самые разли  
численных, и  
которые так  
нако последст  
ологического  
мичности, те  
и сложности  
ся боевыми  
4 К. Лос



# Специальная часть

## Г Л А В А 1

В главе 1 специальной части будут рассмотрены такие отравляющие вещества, действие которых связано с раздражением кожи или слизистых оболочек (глаза, носоглотка, легкие).

Значительная часть этих веществ ранее имела военное применение. Некоторые из них до сих пор числятся в арсенале боевых химических веществ.

### ВЕЩЕСТВА РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ С ЯРКОВЫРАЖЕННЫМИ ЛАКРИМОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ

#### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Отравляющие вещества раздражающего действия с преимущественно лакримогенными свойствами (в дальнейшем мы их будем называть слезоточивые отравляющие вещества) представляют собой галоидированные алифатические эфиры или алифатические и ароматические кетоны, эфиры галоидкарбоновых кислот и, наконец, галоидированные ароматические углеводороды и их производные. Кроме того, к ним обычно относят и галоидцианы, которые по характеру своего токсического действия аналогичны синильной кислоте. Таким образом, к слезоточивым отравляющим веществам относятся самые различные органические соединения. Кроме перечисленных, известны многие вещества других классов, которые также обладают слезоточивым действием, однако вследствие различных причин, например патофизиологического действия, химической устойчивости, экономичности, технологических особенностей производства и сложности тактического применения, не могут считаться боевыми отравляющими веществами. Те вещества,



которые будут подробно описаны в этой главе в качестве лакриматоров, имеют не только военное значение, но находят широкое применение как органические полу-продукты многочисленных синтезов, проводимых подчас даже в заводском масштабе.

В медицинской литературе нередко слезоточивые отравляющие вещества рассматриваются вместе с раздражающими веществами легочного действия, несмотря на то что лакриматоры либо совсем не действуют на легкие, либо действуют в таких концентрациях, которые практически трудно создать. Отравляющие вещества, обладающие легочным действием, сами по себе, за исключением хлорпикрина, как правило, не обладают слезоточивым действием, а если и обладают, то чрезвычайно слабым.

Среди слезоточивых отравляющих веществ имеются соединения, относящиеся также и к веществам крапивного действия (например, хлор- и бромацетофенон, трихлорацетофенон, дихлорацетон и др.), так как их воздействие на кожу приводит к серьезным, трудно заживаемым дерматитам.

## II. К ИСТОРИИ ВОПРОСА

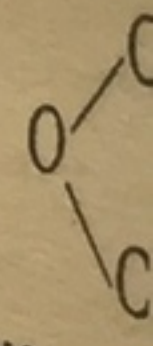
История слезоточивых отравляющих веществ восходит к предыстории человечества. Уже давно человек заметил удушающее и слезоточивое действие дыма, образующегося при горении сырой соломы, дров и т. п. В самой примитивной форме слезоточивые вещества уже очень давно применялись для борьбы с врагом и дикими животными. Лакриматоры находили широкое применение и в древние времена, и в средние века, и впоследствии в походах Наполеона, и в Крымской войне, и, конечно, в первой мировой войне. Но уже во время первой мировой войны слезоточивые отравляющие вещества постепенно были вытеснены более эффективными веществами удушающего и кожного действия. Несмотря на это, до сих пор они не утратили полностью своего значения. Во многих капиталистических странах они служат, например, полицейским оружием для разгона народных демонстраций. Некоторые слезоточивые веще-

ства, главные  
бромуксус-  
цианид, игра  
учебных отрав

III. Ал  
ОБЛАД

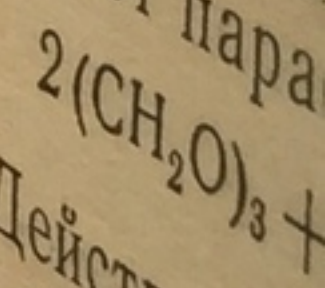
Гало

Симметри  
ловый эфиры  
честве во вре  
творителей д  
арсинов и д  
ствительность  
тическая усто  
эфиры из арс  
сен тот факт,  
резко выраж  
как несиммет  
или обладают



Несимметрич  
диметилон

Для получ  
можно насыща  
Для получения  
пользуют пара



Действие га  
рез соответству  
ванию нужного  
Симметрич  
ляет собой бес  
при 760 мм рт.  
20° 1,315. Лету  
ставляет 180 00  
4\*

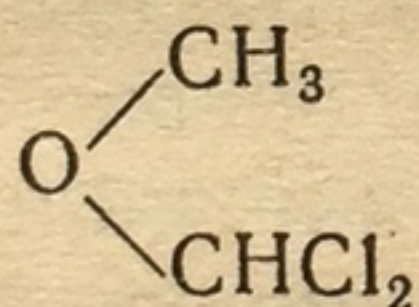


ства, главным образом бромацетон, этиловый эфир бромуксусной кислоты, хлорацетофенон и бромбензилцианид, играют также значительную роль в качестве учебных отравляющих веществ и в настоящее время.

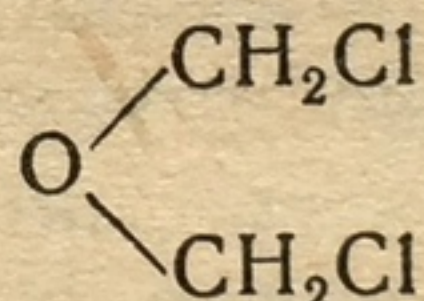
### III. АЛИФАТИЧЕСКИЕ ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫЕ, ОБЛАДАЮЩИЕ СЛЕЗОТОЧИВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

#### Галоидированные алифатические эфиры

Симметричные дихлордиметиловый и дибромдиметиловый эфиры применялись в очень ограниченном количестве во время первой мировой войны в качестве растворителей для других боевых веществ, например для арсинов и дихлордиэтилсульфида. Чрезвычайная чувствительность к воде, в данном случае малая гидролитическая устойчивость, почти полностью вытеснила эти эфиры из арсенала боевых химических веществ. Интересен тот факт, что симметричные галоидэфиры обладают резко выраженным раздражающим действием, тогда как несимметричные соединения не обладают никаким или обладают очень незначительным действием

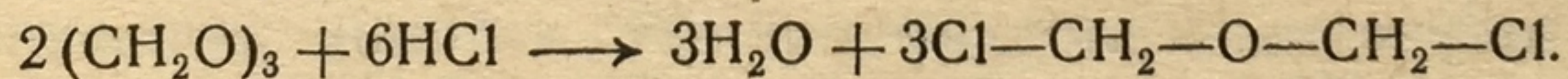


Несимметричный дихлордиметиловый эфир



Симметричный дихлордиметиловый эфир

Для получения симметричного галоидпроизводного можно насыщать галоидом прямо соответствующий эфир. Для получения галоидированных метиловых эфиров используют параформальдегид

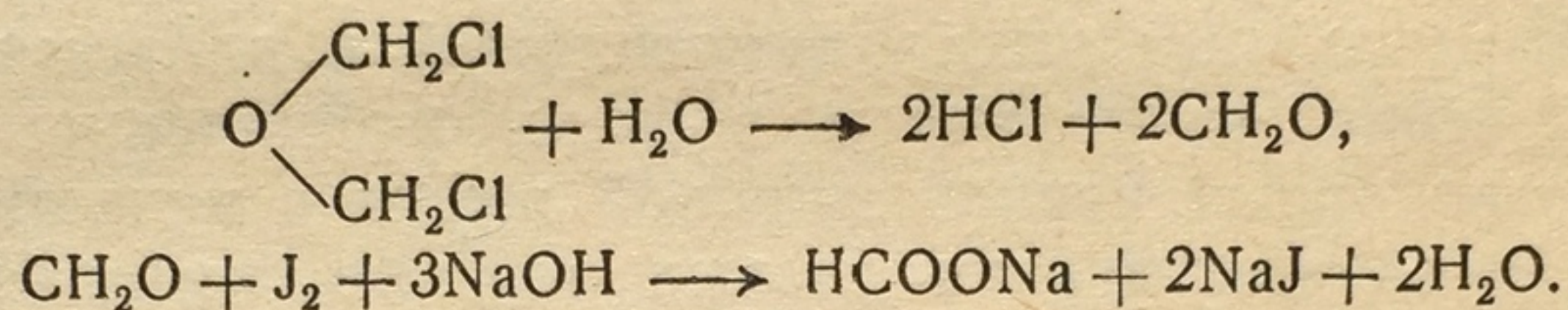


Действие галоидводородной кислоты приводит (через соответствующий галоидметиловый спирт) к образованию нужного эфира.

Симметричный дихлордиметиловый эфир представляет собой бесцветную, прозрачную жидкость, кипящую при 760 мм рт. ст. при 105°. Удельный вес вещества при 20° 1,315. Летучесть его очень велика — при 20° она составляет 180 000 мг/м³.



Симметричный дибромдиметиловый эфир кипит при  $155^{\circ}$  (760 мм рт. ст.). Удельный вес 2,2. Летучесть 21 100 мг/м<sup>3</sup> при  $20^{\circ}$ . Оба соединения легко растворимы во многих органических растворителях. Водой очень легко и быстро гидролизуются. Разложение водой можно использовать для дегазации подобных веществ, а, кроме того, эта же реакция лежит в основе их аналитического определения. В этом случае получающийся формальдегид оттитровывается йодом:



Другие химические превращения этих чрезвычайно реакционноспособных соединений не представляют интереса для данного сообщения.

### Галоидированные алифатические кетоны

Наиболее известным и активным галоидкетонем жирного ряда является бромацетон. В настоящее время он полностью потерял свое значение как боевое отравляющее вещество, но применяется в ряде капиталистических стран полицией в качестве слезоточивого вещества. Хлорацетон и бромметилэтилкетон использовались в первую мировую войну в качестве заменителей бром-ацетона, так как Франция не всегда имела достаточное количество брома, а Германия едва удовлетворяла свою потребность в ацетоне для промышленности взрывчатых веществ.

Получение галоидированных кетонов основано на прямом действии соответствующего галоида на кетон и поэтому не представляет препаративных затруднений.

Чистый бромацетон является бесцветной жидкостью с резким запахом. При давлении 760 мм рт. ст. бром-ацетон перегоняется с частичным разложением при температуре  $136^{\circ}$ . Поэтому целесообразно перегонять это вещество при пониженном давлении (например, при  $32^{\circ}$  и 8 мм рт. ст.). Удельный вес вещества 1,631. Летучесть при  $20^{\circ}$  принимается равной 75 000 мг/м<sup>3</sup>.



Бромацетон растворяется во многих органических растворителях. Даже в чистом виде он нестойк и может сохраняться непродолжительное время только в присутствии стабилизаторов, например окиси магния. Тепло и свет действуют на вещество разрушающим образом, причем это разрушение сопровождается образованием смолообразных продуктов.

Хлорацетон — бесцветная, прозрачная жидкость, которая кипит при нормальном давлении при  $119^{\circ}$ . Его удельный вес при  $16^{\circ}$  1,162, а летучесть при  $20^{\circ}$  около 61 000 мг/м<sup>3</sup>. Хлорацетон достаточно хорошо растворим в органических растворителях. Аналогично бромацетону только в присутствии стабилизаторов он устойчив в течение некоторого времени. При взаимодействии с твердым поташом хлорацетон разлагается с образованием продуктов неизученного состава.

Бромметилэтилкетон является бесцветной, иногда слабоокрашенной желтоватой жидкостью, которая кипит с некоторым разложением при  $145^{\circ}$  (760 мм рт. ст.). Удельный вес 1,43. Соединение по своим свойствам аналогично бромацетону.

Химические свойства этих трех соединений не представляют интереса для данной статьи и поэтому здесь не будут рассматриваться.

Наши органы чувств — лучшие индикаторы для качественного распознавания этих слезоточивых веществ. Для точного определения, а также для количественного анализа используются различные способы. Один из них состоит в отщеплении галоида спиртовым раствором щелочи с последующим осаждением галоида при помощи, например, азотнокислого серебра. Другая возможность заключается в определении оксимного числа реакцией с гидроксиламином.

Для качественного определения может служить реакция с ванилином в сильноокислой среде, причем хлор- и бромацетон дают зеленое окрашивание, а бромметилэтилкетон — красное.

Сартори был рекомендован дегазатор для галоидированных кетонов; он представляет собой состав, состоящий из 240 г серного цвета и 140 мл раствора мыла в 10 л воды.



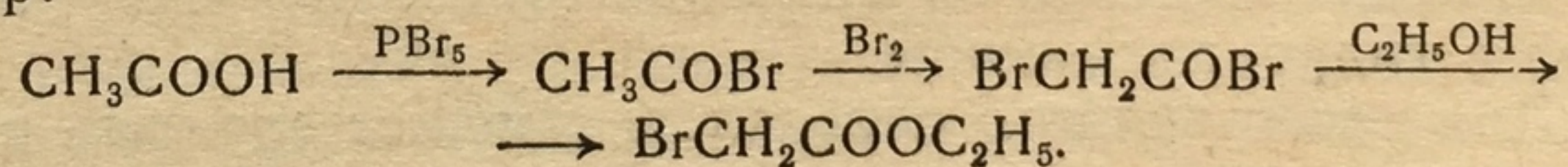
Для дегазации галоидированных кетонов, эфиров, галоидцианов и ароматических углеводородов с галоидированной боковой цепью пригодны растворы сульфидов натрия или калия.

### Галоидированные алифатические эфиры карбоновых кислот (за исключением эфиров фторкарбоновых кислот)

В химии боевых отравляющих веществ большое значение имели галоидированные эфиры различных кислот — метиловый эфир муравьиной кислоты, этиловый эфир уксусной кислоты и эфиры угольной кислоты.

Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты (дифосген) и гексахлордиметилкарбонат (трифосген) будут описаны в следующей главе как вещества удушающего действия («легочное раздражение»). Наряду с этими эфирами имеет некоторое значение только этиловый эфир бромуксусной кислоты, который употреблялся для снаряжения артиллерийских химических снарядов.

Получение этилового эфира бромуксусной кислоты аналогично синтезу других галоидированных эфиров карбоновых кислот и основано на взаимодействии уксусной кислоты с бромом в присутствии красного фосфора (Зелинский). При этом образуется промежуточное соединение — пятибромистый фосфор, который и реагирует с уксусной кислотой, давая ацетилбромид. Ацетилбромид, взаимодействуя с избыточным бромом, образует бромацетилбромид, а последний, реагируя со спиртом, в данном случае с этиловым, дает соответствующий эфир:



Конечно, кроме этого способа, имеются и другие многочисленные пути синтеза эфиров галоидкарбоновых кислот, возможности в этом отношении неограниченны; но для обсуждения всех вероятных процессов понадобилось бы написать отдельную книгу, а это выходит за рамки стоящих перед автором задач. Следует только



упомянуть о возможности синтеза этилового эфира хлоруксусной кислоты методом прямой этерификации монохлоруксусной кислоты, а этилового эфира йодуксусной кислоты путем взаимодействия этилового эфира хлоруксусной кислоты с йодистым калием.

Этиловый эфир бромуксусной кислоты — прозрачная, бесцветная жидкость, кипящая при  $168^{\circ}$  (760 мм рт. ст.), с удельным весом 1,53 при  $4^{\circ}$ . Его летучесть при  $20^{\circ}$  21 000 мг/м<sup>3</sup>. Соединение гидролитически неустойчиво. Водный раствор щелочи расщепляет эфир по схеме

$$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 + 2\text{NaOH} \longrightarrow \text{HOCH}_2\text{COONa} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{NaBr}$$

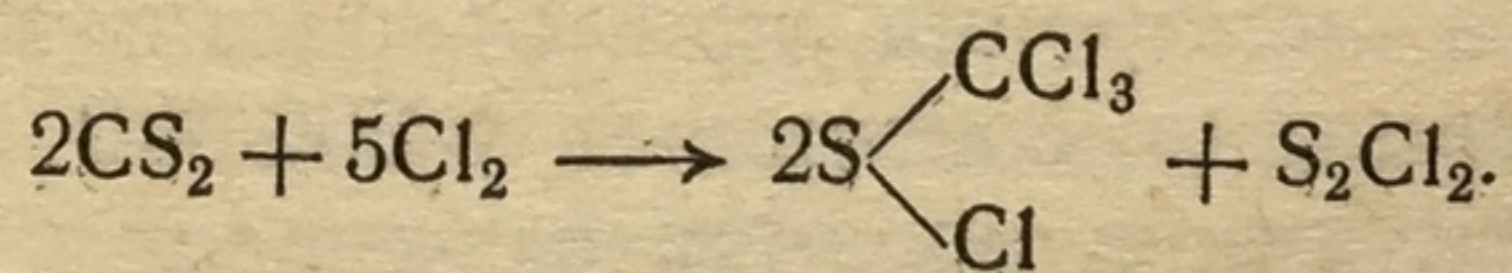
Это превращение можно использовать как для аналитических целей, так и для дегазации этилового эфира бромуксусной кислоты.

Сильные окислители типа перекиси водорода, перманганата калия, азотной и хромовой кислот разрушают это вещество.

Этиловый эфир бромуксусной кислоты является исходным продуктом для проведения эфирных конденсаций, которые имеют большое значение в препаративной органической химии.

### Алифатические меркаптаны

Алифатические меркаптаны представляют собой алкилированные производные сероводорода. Здесь будет разобрано лишь одно вещество, которое в период первой мировой войны использовалось в качестве боевого отравляющего вещества — перхлорметилмеркаптан. Перхлорметилмеркаптан, являясь слезоточивым веществом, в то же время обладает отвратительным запахом, столь же трудно переносимым, как и его слезоточивое действие. Получение этого вещества, впервые синтезированного Ратке в 1873 г., осуществляется хлорированием сероуглерода:



Перхлорметилмеркаптан — маслянистая, светло-желтая жидкость, кипящая с разложением при  $148^{\circ}$ . Плотность

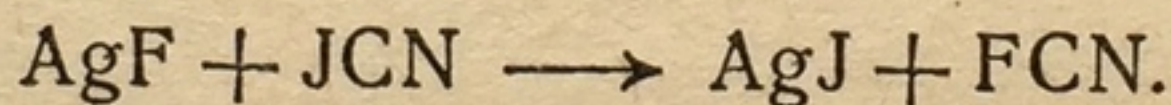


его при  $0^{\circ}$  1,722, летучесть  $18\,000\text{ мг/м}^3$ . Вещество гидролитически неустойчиво. При действии окислителей он превращается в трихлорметилсульфохлорид (возможность дегазации), а при действии восстановителей это вещество претерпевает различные превращения, например хлористое олово (II) переводит его в тиофосген. При действии хлора на тиофосген можно снова получить перхлорметилмеркаптан. Нагревание перхлорметилмеркаптана в присутствии хлора приводит к разрушению последнего с образованием дихлорида серы и четыреххлористого углерода.

### Галоидцианы

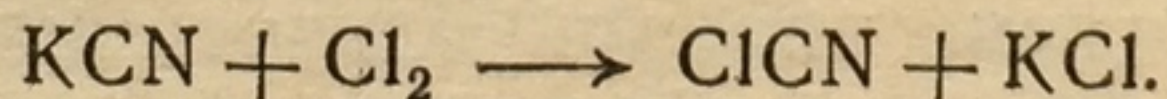
Галоидцианы, обладающие лакримогенными свойствами, в противоположность только что описанным лакриматорам являются веществами общетоксического действия. Это их качество связано с тем, что в их состав входит циангруппа. Однако они уступают синильной кислоте по токсичности.

Фторциан получается действием фторида серебра на бром- или йодциан:



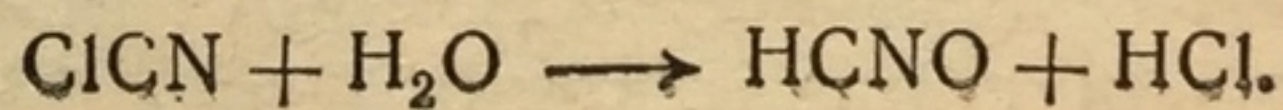
Фторциан — бесцветный газ. При температуре ниже  $-72^{\circ}$  он представляет собой мелкие кристаллы, а при  $-72^{\circ}$  возгоняется.

Хлорциан в смеси с треххлористым мышьяком применялся французской армией в первую мировую войну. Его получали действием газообразного хлора на цианистый калий:



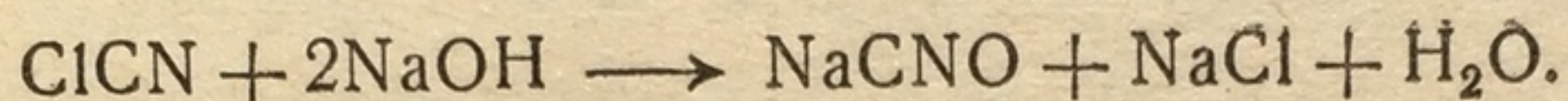
Хлорциан — бесцветная, кипящая при  $12,5^{\circ}$  жидкость, из которой при  $-6,5^{\circ}$  выпадают кристаллы.

Удельный вес хлорциана 1,2. Плотность паров по воздуху при  $20^{\circ}$  2,2. Упругость пара при  $20^{\circ}$  1001,87 мм рт. ст. Теплота испарения при  $0^{\circ}$  равна 109 кал/моль. Летучесть хлорциана составляет  $3\,300\,000\text{ мг/м}^3$ . Хлорциан растворим как в органических растворителях, так и в воде, хотя вода медленно гидролизует его:





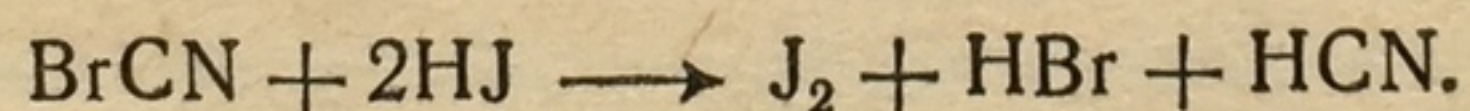
Щелочи ускоряют гидролиз. Концентрированные растворы щелочей легко разрушают хлорциан и другие галогениды уже при комнатной температуре, что может служить способом дегазации этих веществ. Реакция с едким натром используется для количественного анализа хлорциана, при этом титрование проводят в присутствии фенолфталеина:



Вода, а также хлор и соляная кислота даже в незначительных количествах приводят к тримеризации хлорциана в цианурхлорид  $(\text{CNCl})_3$ , представляющий собой кристаллическое вещество физиологически совершенно неактивное. Хлорциан добавляется в циклон В как антиполимеризационное средство и стабилизатор синильной кислоты.

Австрия в 1917 г. применяла бромциан в качестве боевого отравляющего вещества в смеси с бромацетоном. Технология производства бромциана аналогична производству хлорциана (действие брома на цианистый калий).

Бромциан плавится при  $52^\circ$  и кипит при  $61,3^\circ$  (760 мм рт. ст.). Удельный вес 1,92. Летучесть принимается за 150 000 мг/м<sup>3</sup> при  $16^\circ$ . В воде бромциан растворим плохо. Растворимость бромциана в органических растворителях удовлетворительна. Химические свойства и химическая активность бромциана аналогичны свойствам хлорциана. Для аналитического определения можно использовать его реакцию с йодистым водородом:



Образовавшийся свободный йод титруется тиосульфатом натрия.

Можно для этой же цели использовать реакцию бромциана с избытком аммиака, в результате чего образуется бромистый аммоний, который количественно определяется осаждением нитратом серебра.

Йодциан — сильный лакриматор, однако он не применялся во время первой мировой войны. Йодциан получается при действии йода на цианид ртути или натрия. Он представляет собой кристаллическое вещество,



плавится при  $146^{\circ}$ , недостаточно устойчив. Йодциан легко растворяется в теплой воде, спирте и эфире. Йодциан является более реакционноспособным соединением, чем другие галоидцианы.

Для аналитического определения используется его реакция с мышьяковистокислым натрием. Избыток арсенита натрия определяется йодометрически:



#### IV. АРОМАТИЧЕСКИЕ ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫЕ, ОБЛАДАЮЩИЕ СЛЕЗОТОЧИВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

##### Ароматические соединения, галоидированные в боковую цепь

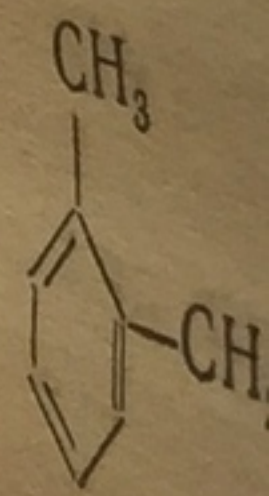
В то время как ароматические соединения, содержащие галоид в ядре, обладают слабым или совсем не обладают раздражающим действием, среди представителей ароматических веществ, содержащих галоид в боковой цепи, имеются очень сильные лакриматоры. Лакримогенные свойства соединений с галоидом в боковой цепи усиливаются от производных фтора к производным йода.

Однако соображения экономического и технического порядка приводят к тому, что хлор- и бромпроизводные предпочитают производным йода.

Введение группы  $-\text{NO}_2$  в соединения с галоидом в боковой цепи приводит к усилению слезоточивого действия и даже сообщает некоторым из них кожно-нарывные свойства.

В настоящее время хлористый бензил утратил военное значение, так как имеются более сильнодействующие лакриматоры. Но его значение для производства органических веществ, где он употребляется в качестве промежуточного соединения (полупродукта), сейчас очень велико.

Бромистый бензил, который был применен Германией на фронте в 1915 г. как отравляющее вещество, очень скоро был снят с вооружения вследствие недостатка толуола и открытия более эффективных веществ. Бромистый бензил — прозрачная и бесцветная жидкость, кипя-



o-Хлорбензонитрил

Под действием лагається. Раздр При большом р нает сирень. Те ляющей собой 210—220°. Реак служить взаимс щее красно-кор

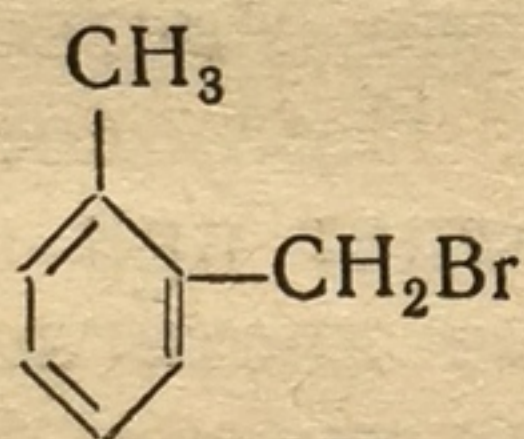
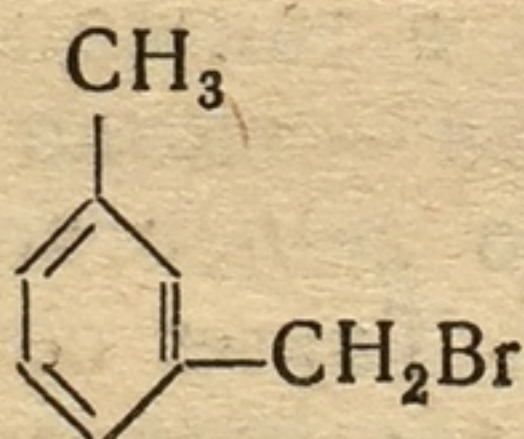
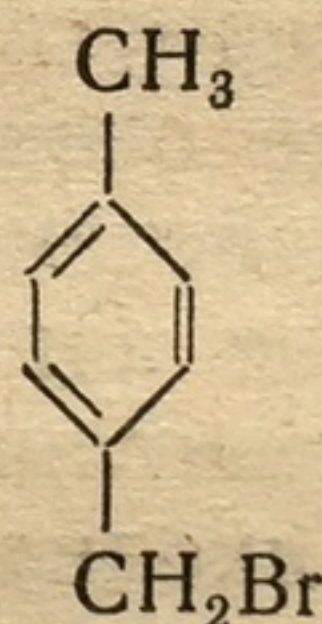
В настоящее большее значен



щая при 198—199° (760 мм рт. ст.) и имеющая плотность 1,438, в настоящее время употребляется в промышленности только в качестве полупродукта для синтеза других соединений.

Линдеман синтезировал *о*-нитробензилхлорид, который был применен Францией в первую мировую войну. *о*-Нитробензилхлорид может быть получен как нитрованием бензилхлорида, так и галоидированием *о*-нитротолуола. Соединение плавится при 49°, нерастворимо в воде, как и другие галоидбензилы, и только очень медленно гидролизуется водой. *о*-Нитробензилхлорид хорошо растворим во многих органических растворителях. Наряду со слезоточивым действием это вещество обладает и кожно-нарывными свойствами.

Ксилилбромид, применявшийся в первую мировую войну под названием вещество Т, или сиреневый газ, обладает лакримогенными свойствами и получается путем бромирования ксилола. В производственной практике в качестве исходного продукта берут технический ксилол, являющийся смесью *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров ксилола:

*о*-Ксилилбромид*м*-Ксилилбромид*п*-Ксилилбромид

Под действием воды это соединение медленно разлагается. Раздражающее действие очень значительно. При большом разбавлении вещество по запаху напоминает сирень. Температура кипения жидкости, представляющей собой смесь изомеров бромистого ксила, 210—220°. Реакцией качественного определения может служить взаимодействие с пятихлористой сурьмой, дающее красно-коричневое окрашивание.

### Ароматические галоидкетоны

В настоящее время в качестве лакриматоров наибольшее значение для военных целей имеют галоидиро-



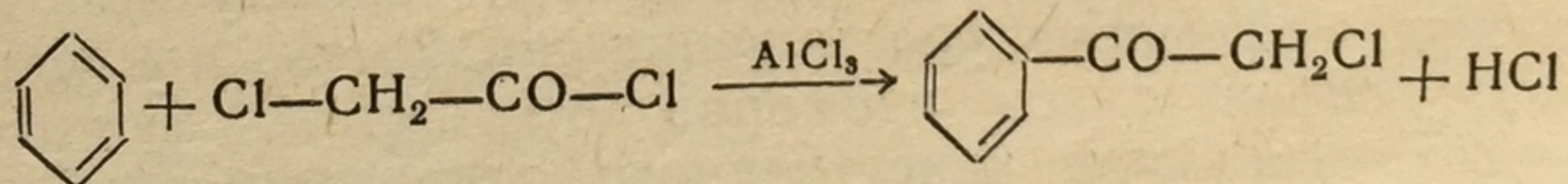
ванные ароматические кетоны. По сравнению с алифатическими галогенированными кетонами они обладают несравненно более сильным слезоточивым действием, а также большей стабильностью, а вследствие этого и лучше хранятся. Кроме того, некоторые представители этого класса соединений обладают наряду с лакримогенным также и крапивным действием (кожное действие).

Важнейшими представителями ароматических галогенированных кетонов, имеющих военное значение как слезоточивые отравляющие вещества, являются  $\omega$ -хлор- и  $\omega$ -бромацетофеноны.

$\omega$ -Хлорацетофенон был впервые синтезирован Гребе в 1871 г. путем хлорирования ацетофенона.

Хлорацетофенон плавится при  $58-59^\circ$ , а кипит при  $245^\circ$  при нормальном давлении, имеет удельный вес при  $25^\circ$  1,313, удельную теплоту плавления 0,264 и скрытую теплоту испарения 89 кал. Упругость пара при  $25^\circ$  0,0198 мм рт. ст. Летучесть его при  $20^\circ$  105 мг/м<sup>3</sup>.

Хлорацетофенон растворим во многих органических растворителях, например в хлороформе, спирте, бензоле, эфире и сероуглероде, а также в фосгене. Растворимость его в воде очень мала — около 0,1%. Наиболее эффективным действием это вещество обладает при применении в виде аэрозоля. Такое состояние достигается, например, сжиганием ядовитых дымовых шашек, в состав которых входит смесь хлорацетофенона, окиси магния и нитроцеллюлозы. Производство хлорацетофенона осуществляется либо путем хлорирования ацетофенона, либо взаимодействием бензола с хлорацетилхлоридом в присутствии безводного хлористого алюминия:



Хлорацетофенон — одно из наиболее устойчивых химических соединений. Даже кипящая вода не гидролизует его. Концентрированные растворы щелочей превращают  $\omega$ -хлорацетофенон в оксиметилфенилкетон. Сильные окислители, например перманганат калия, окисляют хлорацетофенон до бензойной кислоты, тогда как азот-

ная кислота  
щий агент. Хл  
затов, нап  
железа, хлор  
нона, а при  
трафиолетово  
Аммиак в  
тофенон с обр  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO

Аналогично эт  
При дейст  
длительного вы  
который при п  
сти в индиго.  
ции  $\omega$ -хлораце  
дит и при кип  
раствором сер  
ции  $\omega$ -хлораце  
темно-красного  
м-динитробензо  
Оксим  $\omega$ -хл

(температура  
сильным лакри  
ное, долго не з  
С хлорацето  
органические  
ацетофенон рас  
нагревании. Та  
рием образуетс  
рия — фенацил  
сульфида натри  
цилсульфид:  
2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO—



ная кислота действует и как окислитель, и как нитрующий агент. Хлор в присутствии соответствующих катализаторов, например йода или хлорида трехвалентного железа, хлорирует хлорацетофенон до дихлорацетофенона, а при более высоких температурах или при ультрафиолетовом облучении даже до трихлорацетофенона.

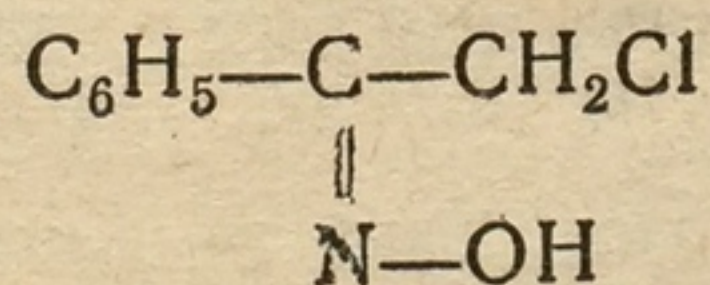
Аммиак в щелочном растворе действует на хлорацетофенон с образованием  $\omega$ -аминоацетофенона:



Аналогично этому из анилина получается фенациламин.

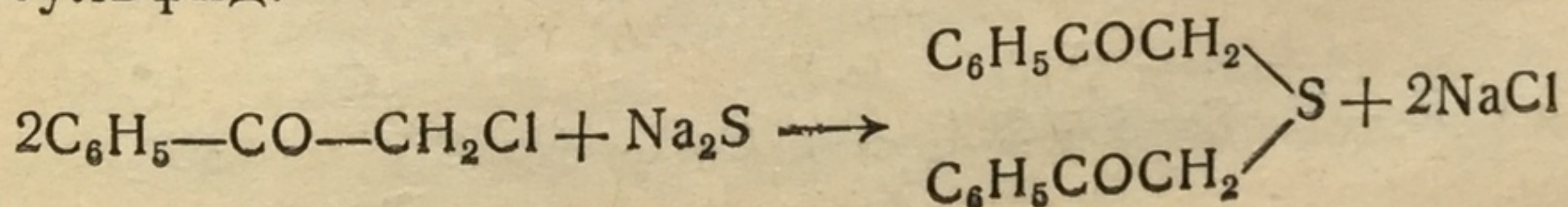
При действии крепкого щелочного раствора после длительного выдерживания на холоду образуется индол, который при помощи перекиси водорода можно перевести в индиго. Эта реакция может служить для индикации  $\omega$ -хлорацетофенона. Образование индиго происходит и при кипячении хлорацетофенона со спиртовым раствором сернистого аммония. Реакцией идентификации  $\omega$ -хлорацетофенона может служить образование темно-красного или красно-фиолетового красителя с *m*-динитробензолом.

Оксим  $\omega$ -хлорацетофенона



(температура плавления  $88,5-89^\circ$ ) является также сильным лакриматором и, кроме того, вызывает тяжелое, долго не заживающее поражение кожи.

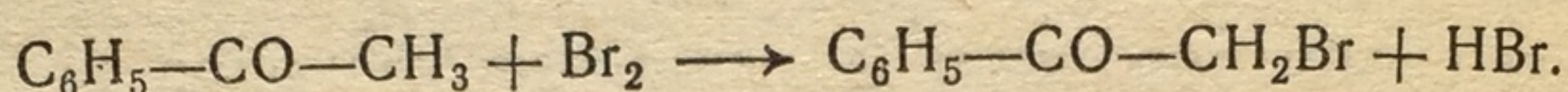
С хлорацетофеноном взаимодействуют также и неорганические соли, особенно в том случае, если хлорацетофенон растворен в спирте и реакцию ведут при нагревании. Так, при взаимодействии с йодистым натрием образуется  $\omega$ -йодацетофенон, с тиосульфатом натрия — фенацилтиосульфокислый натрий, при действии сульфида натрия выделяется кристаллический дифенацилсульфид:





Такое взаимодействие с неорганическими солями может быть использовано для дегазации галоидированных кетонов.

Эммерлинг и Энглер в 1871 г. синтезировали  $\omega$ -бром-ацетофенон (фенацилбромид) действием брома на ацетофенон:



Это кристаллическое вещество плавится при  $50^\circ$  и кипит при  $260^\circ$  (760 мм рт. ст.) с разложением. Так же как и  $\omega$ -хлорацетофенон, бромпроизводное не разрушается даже кипящей водой. По химическим свойствам бромацетофенон также аналогичен хлорацетофенону, поэтому все описанные выше реакции не приводятся. Физиологическое действие  $\omega$ -бромацетофенона несколько слабее, чем  $\omega$ -хлорацетофенона.

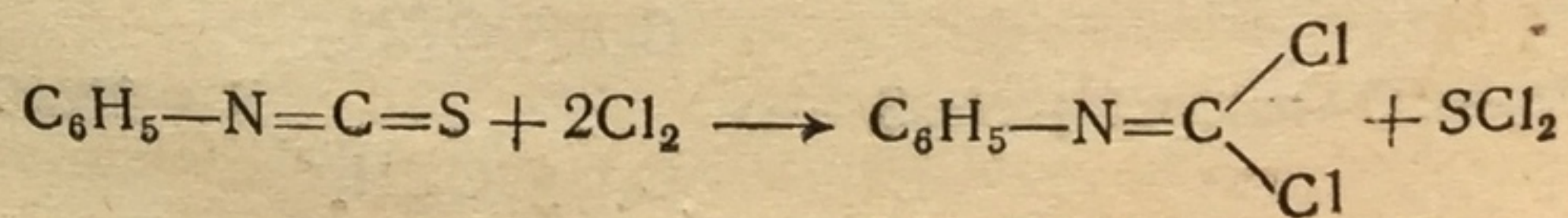
#### Ароматические вещества слезоточивого действия, содержащие азот

В данном разделе необходимо рассмотреть два вещества: принадлежащий к изонитрилам фенилкарбиламинхлорид и бромбензилцианид, который можно сравнить с галоидцианами. Оба соединения считаются стойкими боевыми отравляющими веществами, оба применялись в период первой мировой войны.

Следует ли считать, что они в настоящее время еще не утратили своего значения как боевые вещества, является спорным вопросом.

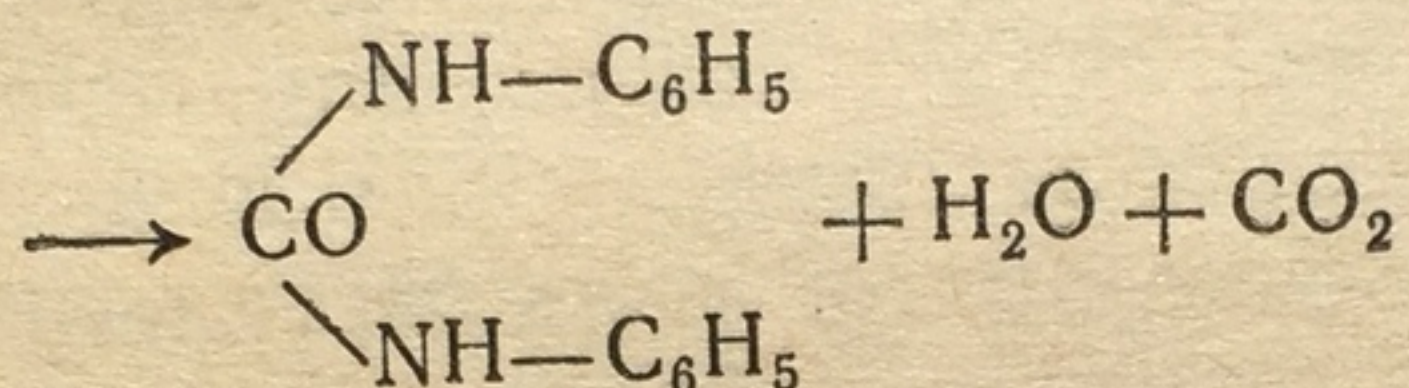
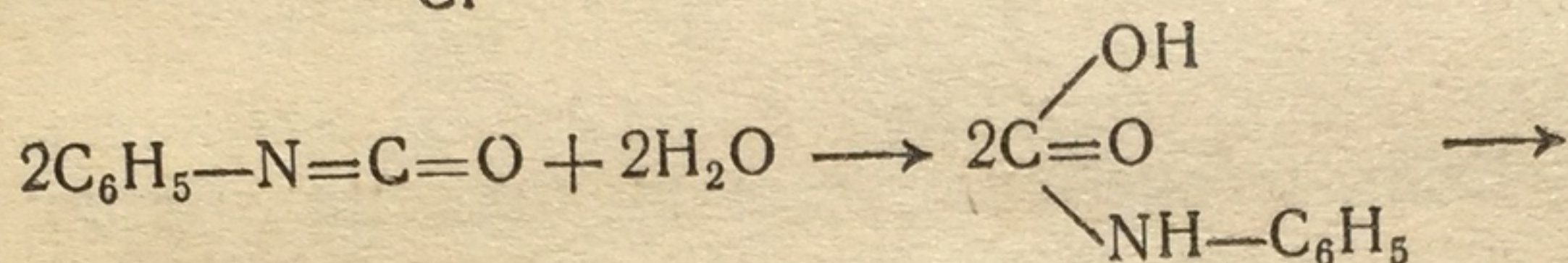
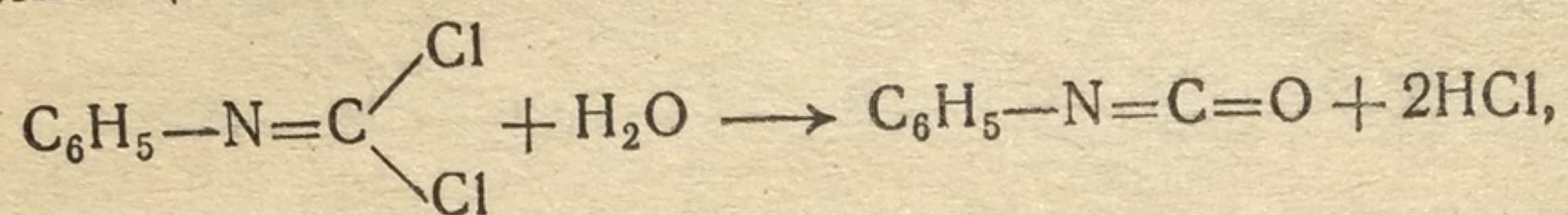
Фенилкарбиламинхлорид представляет собой маслянистую, бледно-желтую жидкость с едким, резким запахом, напоминающим запах лука. Температура кипения  $208-210^\circ$ . Удельный вес при  $15^\circ$  1,30. Летучесть  $2100 \text{ мг/м}^3$ . Растворимость в органических растворителях хорошая, а в воде этот хлорид нерастворим.

Фенилкарбиламинхлорид получается, по Зелю и Цирольду, путем хлорирования фенилгорчичного масла:

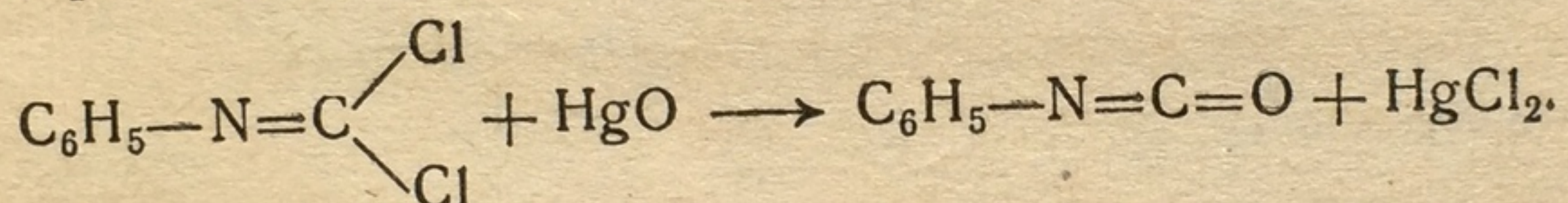




Это соединение на холоду с водой не взаимодействует; кипящая вода медленно реагирует с ним, образуя дифенилмочевину, а в качестве промежуточного продукта — фенилизоцианат:



Сильные окислители разрушают фенилкарбиламинхлорид. Слабые окислители, такие, как, например, окись ртути, реагируют с веществом, образуя фенилизоцианат:



Сероводородом фенилкарбиламинхлорид количественно осаждается в виде сульфида.

Как и изонитрил, фенилкарбиламинхлорид — вещество, чрезвычайно реакционноспособное по отношению к очень многим веществам, но в рамках данного сообщения реакции его многочисленных превращений не представляют интереса.

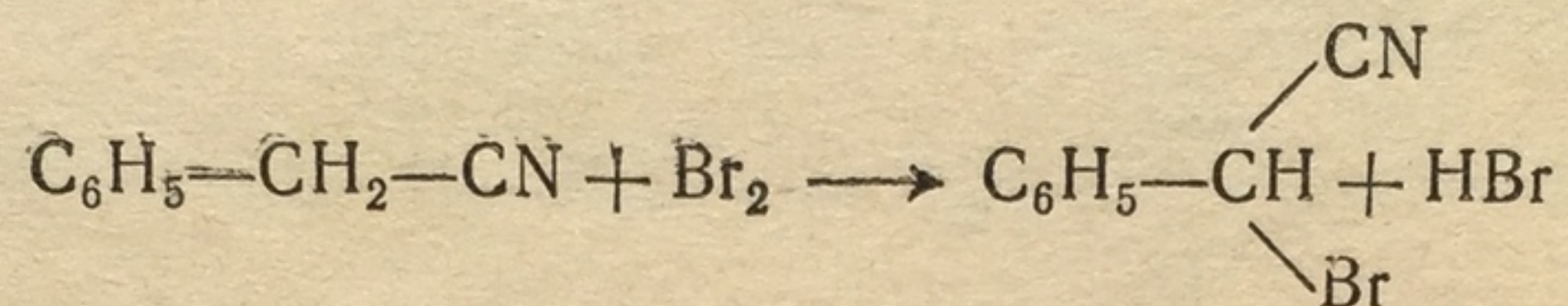
Бромбензилцианид считается одним из самых сильнодействующих слезоточивых веществ.

Вещество представляет собой смесь белых и слабозеленых кристаллов, плавящихся при 25,4°. Температура кипения 132—134° при давлении 12 мм рт. ст. Удельный вес при 20° 1,516. Упругость паров его при 20° 0,0120 мм рт. ст. Теплота испарения 58,7 кал, а летучесть при 20° 130 мг/м³. Бромбензилцианид хорошо растворим в большинстве органических растворителей. В воде соединение нерастворимо.

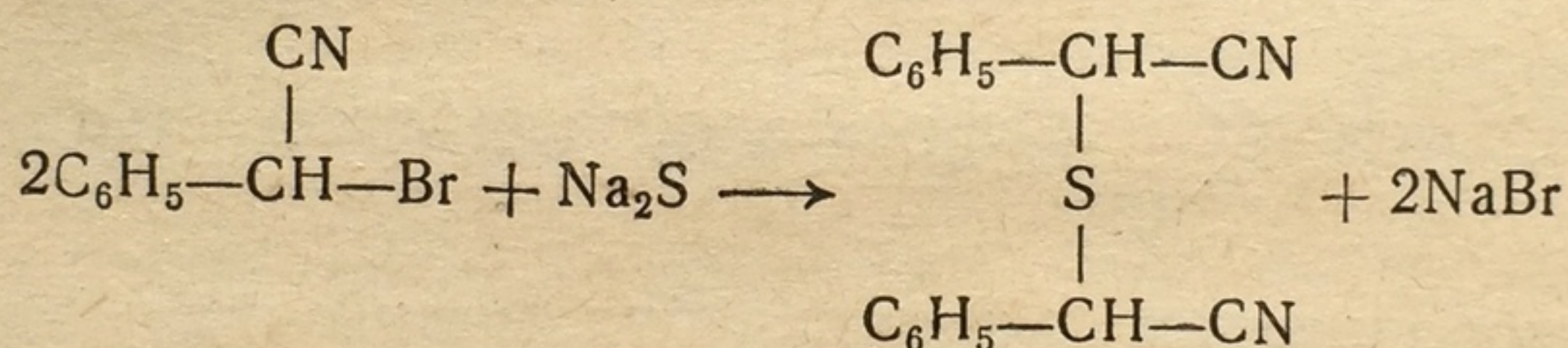
Как лабораторный синтез, так и промышленное производство основаны на способе Реймера, усовершенствован-



ванном Штейнкопфом. Способ заключается в бромировании бензилцианида при  $105^\circ$  и ультрафиолетовом облучении:



Вещество очень устойчиво к действию химических реагентов. Вода и разбавленные щелочи на холоду реагируют с ним очень медленно. Даже сильные окислители, например перманганат калия или пероксиды, очень трудно вступают в реакцию с бромбензилцианидом. Металлы и многочисленные соли металлов (за исключением свинца) действуют более или менее эффективно на это вещество. В спиртовом растворе сульфид натрия уже на холоду разрушает бромбензилцианид, переводя его в дицианбензилсульфид:



Эта реакция используется для целей дегазации.

Индикация или качественное определение бромбензилцианида осуществляются при помощи разрушения его сильной щелочью и определения выделяющегося цианистого водорода. Тактическое применение бромбензилцианида несколько ограничено вследствие его способности к детонации.

#### V. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ СЛЕЗОТОЧИВЫХ ВЕЩЕСТВ

Слезоточивые вещества приводят к серьезным поражениям организма только при чрезвычайно больших концентрациях. Раздражающее действие на слизистую оболочку глаз представляет собой явление временное; оно различается по степени раздражения и может выразиться, в случае сильного поражения, даже во временной слепоте, но при этом не следует опасаться про-

цессов раз  
конъюнктив  
после выхо  
следно. Пр  
скольких су  
эти веществ  
легочные по  
чаях аналог  
ными.

В послед  
кожному де

Было по  
лоидцианов  
логично дей

Дихлорди  
(внутреннее  
стибулярного

этому назыв

Запах пе  
рвоту. Фени

чительных  
ствием и вы

Резко вы

санных веще

которое пред

Случай пора

возможны т

подвергаются

например тя

страдавшие

ФО  
ДЕЙСТ

В этой гл  
шающим дей

фосген, дифос

5 к. Лос



цессов разрушения тканей. Покраснение роговицы и конъюнктивы глаза уже самое большее через 24 час после выхода из отравленной атмосферы проходит бесследно. Правда, светобоязнь сохраняется в течение нескольких суток. Наряду с лакримогенным действием эти вещества в больших концентрациях могут вызывать легочные поражения. Картина отравления в этих случаях аналогична поражению фосгеном или его производными.

В последние годы очень большое внимание уделяется кожному действию некоторых галоидированных кетонов.

Было показано, что при высоких концентрациях галоидцианов их действие по симптомам отравления аналогично действию синильной кислоты.

Дихлордиметиловый эфир, действуя на лабиринт (внутреннее ухо), может приводить к расстройству вестибулярного аппарата. (Во Франции это вещество поэтому называется лабиринтным.)

Запах перхлорметилмеркаптана вызывает тошноту и рвоту. Фенилкарбиламинхлорид при воздействии в значительных количествах обладает резорбтивным действием и вызывает общее отравление (тошнота, головокружение, чувство страха).

Резко выраженные лакримогенные свойства всех описанных веществ являются наилучшим предупреждением, которое предохраняет от более серьезного поражения. Случаи поражения, приводящие к смертельным исходам, возможны только тогда, когда действию этих веществ подвергаются люди, лишенные возможности двигаться, например тяжелораненые, засыпанные при обвале, пострадавшие при взрывах в лаборатории или на заводе.

## ФОСГЕН И ДРУГИЕ ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ КАК УДУШАЮЩИЕ ОВ

### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В этой главе будут описаны ОВ, обладающие удушающим действием, так называемые легочные яды — фосген, дифосген, трифосген, а также хлорпикрин. Из



всех этих соединений фосген надо считать основным. Это объясняется тем, что, помимо военно-тактического значения, он имеет очень большое значение в качестве сырья основной химической промышленности органических веществ для синтеза красителей, фармацевтических препаратов и синтетических материалов.

Хлорпикрин применяется не только как отравляющее вещество, но и как инсектицид.

Остальные вещества, описанные в этой главе, в области невоенной промышленности играют подчиненную роль и только иногда применяются для специальных синтезов.

Здесь следует привести некоторые интересные высказывания, которые были сделаны профессором Габером в 1920 г. в докладе офицерскому составу рейхсвера и которые до сих пор не утратили своего значения [1]:

«Все современные боевые химические вещества, будучи рассчитаны на смертельное поражение, достигли в действительности такого успеха только потому, что они чрезвычайно сильно, хотя и временно, действуют на моральное состояние противника. Битвы, которые решали исход войны, были выиграны не физическим уничтожением противника, а подавлением его духовных сил, вследствие чего в решающий момент сопротивляемость войск снижается и возникает представление о поражении. Эта подавленность делает из войска, являющегося мечом в руках вождя, толпу отчаявшихся людей. В этом случае наилучшим средством преодоления этого душевного потрясения является ответный артиллерийский огонь. Но его действие ограничено, так как впечатление, которым сопровождается разрыв снарядов в цели, в конце концов притупляется. Один снаряд может отличаться от другого размером, он может быть вдвое и втрое больше, т. е. соответственно взрыв может быть громче, а действие сильнее; но после взрыва расстояние от места разрыва выравнивает количественную разницу в действии детонации и осколков. Укрытие в блиндаже, который может быть пробит или засыпан при прямом попадании,

Фос-  
ным С  
вого о  
вался  
Приме  
отравл  
стояще  
ние. С  
фосген  
чения  
более  
Три  
(першт  
лем в  
ровой  
«зелен  
фосген  
сахлор  
свойств  
нение



вызывает колоссальное нервное напряжение, но опыт войны учит нас тому, что напряжение проходит, так как чувства притупляются, как притупляется восприятие всего, что вызывает постоянное одинаковое нервное раздражение.

Применение же боевых химических веществ приводит к совершенно иным последствиям.

Наиболее существенным в их применении является то, что как физиологическое воздействие на человека, так и впечатление, которое они вызывают, имеет чрезвычайно разнообразный характер. Каждое изменение воздействия, которое распознается носом и ртом, тревожит своим неизвестным эффектом и является новым напряжением моральной сопротивляемости солдата в тот момент, когда все его духовные силы должны быть нераздельно поглощены выполнением боевой задачи...»

## II. К ИСТОРИИ ВОПРОСА

Фосген был впервые получен Деви в 1812 г. По данным Сартори, он впервые был применен в качестве боевого отравляющего вещества в декабре 1915 г. и оставался на вооружении до конца первой мировой войны. Примерно 80% всех погибших в результате действия отравляющих веществ были жертвами фосгена. В настоящее время фосген имеет лишь второстепенное значение. Однако большое народнохозяйственное значение фосгена как промышленного полупродукта требует изучения его токсических свойств. Поэтому здесь следует более подробно остановиться на этом вопросе.

Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты (перштоф, или дифосген) впервые был получен Гентшелем в 1887 г. Применялся дифосген во время первой мировой войны преимущественно немцами под маркой «зеленый крест». Вследствие того что при получении дифосгена в качестве побочного продукта образуется гексахлордиметилкарбонат (трифосген), а его токсические свойства аналогичны свойствам фосгена, то и это соединение было использовано как отравляющее вещество.



Французская армия в первую мировую войну в больших количествах применяла смесь монохлорметилового и трихлорметилового эфиров хлормуравьиной кислоты под названием палит. О применении отдельно трифосгена ничего неизвестно.

Хлорпикрин, синтезированный в 1848 г. Стенхаузом, был также применен впервые русской армией во время первой мировой войны. Его невысокая стоимость и простота технологии, а также и сравнительная несложность обращения с ним привели к тому, что все воевавшие тогда страны занялись производством этого вещества в больших масштабах. Еще и поныне это вещество может иметь значение для приготовления смесей отравляющих веществ.

### III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фосген

Фосген при нормальных условиях ( $20^{\circ}$ , 760 мм рт. ст.) представляет собой бесцветный газ с запахом, напоминающим запах прелого сена и гнилых фруктов. Его температура кипения около  $8,2^{\circ}$ . При  $-118^{\circ}$  бесцветная жидкость затвердевает в кристаллическую массу. Удельный вес фосгена при  $20^{\circ}$  1,3760. Упругость пара при этой температуре 1173,4 мм рт. ст. Скрытая теплота плавления 0,243 кал, а парообразования 60 кал.

Фосген легко растворяется во многих органических растворителях, например в бензоле, толуоле, ксилоле, хлороформе, четыреххлористом углероде и ледяной уксусной кислоте. Из этих растворов фосген легко вытесняется током сухого воздуха или другого сухого инертного газа.

Особенно хорошо растворяется фосген в треххлористом мышьяке и монохлористой сере; в маслах и жирах фосген нерастворим.

#### Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты (дифосген)

Дифосген — бесцветная жидкость с удушающим запахом, похожим на запах фосгена. Температура кипения

при нормальн  
1,65; плотн  
при  $22^{\circ}$  1,45  
Во многи  
рошо раств  
углерод и д

Гек

Температ  
кристаллы  
фосгена. Ве  
ном давлени  
равен  $\sim 2$ .  
растворител  
ристый угле

Хлорпикр  
резким запа  
высок. Темп  
рт. ст.  $112^{\circ}$ ,  
ром без раз  
ная теплом  
зования 59  
ние паров п  
Хлорпикрин  
и ограничен

### IV. СПОСО

Фосген в  
способу Эмм  
хлороформ и  
серной кисло

\* 18,31 мм  
технология бое  
перев.



при нормальном давлении  $127,5^{\circ}$ . Удельный вес при  $15^{\circ}$  1,65; плотность паров 6,9; коэффициент преломления при  $22^{\circ}$  1,45664, а упругость пара при  $20^{\circ}$  10,3 мм рт. ст.

Во многих органических растворителях дифосген хорошо растворяется (бензол, толуол, четыреххлористый углерод и др.).

### Гексахлордиметилкарбонат (трифосген)

Температура плавления трифосгена  $79^{\circ}$ ; его белые кристаллы обладают запахом, напоминающим запах фосгена. Вещество кипит с разложением при нормальном давлении и температуре  $205-206^{\circ}$ . Удельный вес равен  $\sim 2$ . Он хорошо растворим в таких органических растворителях, как бензол, ацетон, эфир и четыреххлористый углерод.

### Хлорпикрин

Хлорпикрин — бесцветная, маслянистая жидкость с резким запахом. Его коэффициент преломления очень высок. Температура кипения хлорпикрина при 760 мм рт. ст.  $112^{\circ}$ , причем он легко перегоняется с водяным паром без разложения. Удельный вес при  $20^{\circ}$  1,6579; удельная теплоемкость при  $20^{\circ}$  0,235 кал, а теплота парообразования 59 кал. Плотность паров вещества 5,69; давление паров при  $20^{\circ}$  16,91 \*. Летучесть его 184 000 мг/м<sup>3</sup>. Хлорпикрин хорошо растворим в бензине и сероуглероде и ограниченно в эфире.

## IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

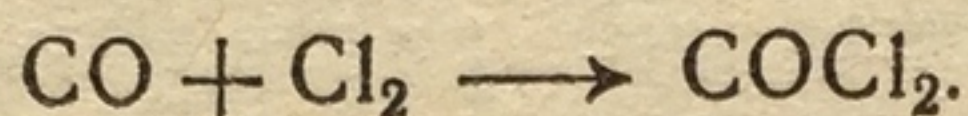
### Фосген

Фосген в лаборатории получается наиболее просто по способу Эммерлинга при действии хромовой смеси на хлороформ или по способу Эрдмана реакцией дымящей серной кислоты с четыреххлористым углеродом.

\* 18,31 мм рт. ст. (Соборовский и Эпштейн, Химия и технология боевых химических веществ, 1938 г., стр. 238). — Прим. перев.

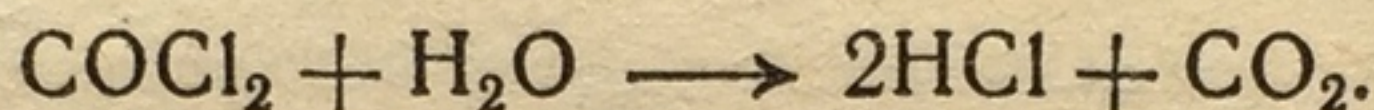


В промышленном производстве фосгена пользуются исключительно каталитическим процессом взаимодействия окиси углерода и элементарного хлора:

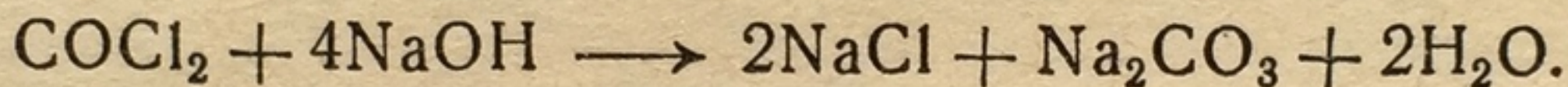


В качестве катализатора применяется в простейшем случае древесный уголь.

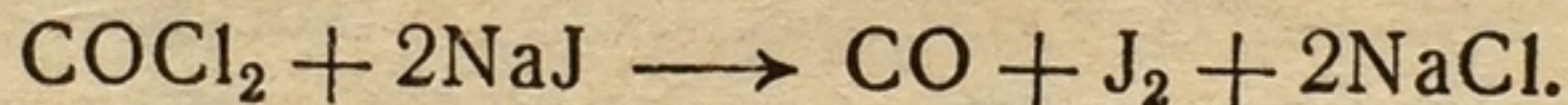
Фосген как хлорангидрид угольной кислоты легко гидролизуется водой:



Реакция протекает очень быстро и с гидроокисями щелочных и щелочноземельных металлов, поэтому в качестве нейтрализующего средства, например в промышленных противогазы, добавляют натронную известь:

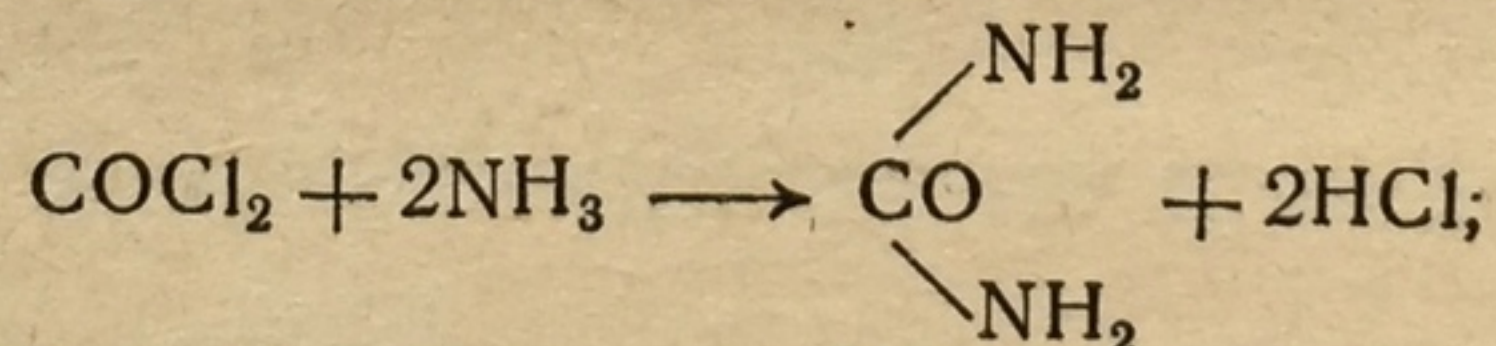


В отсутствие воды фосген количественно разлагается раствором йодистого натрия или бромистого лития в ацетоне:

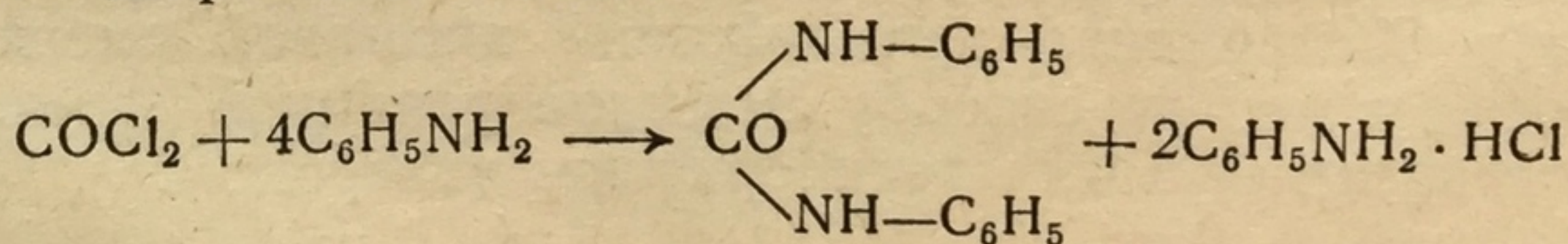


На основе этой реакции в 1926 г. Государственным химико-технологическим институтом в Германии была разработана и принята методика для количественного определения фосгена.

Необходимо упомянуть также о взаимодействии фосгена с аммиаком, в результате которого образуется мочеви́на:



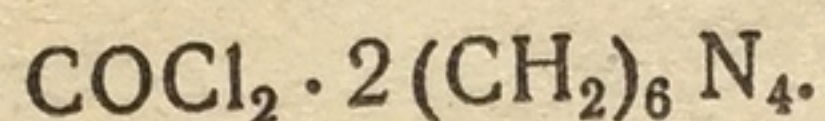
а также реакцию с анилином, в результате которой образуется дифенилмочеви́на:



Эта реакция также может служить основой для аналитического метода определения фосгена.



Фосген с гексаметилентетраамином (уротропином) образует продукт присоединения



Способность фосгена к образованию подобных продуктов используется для дегазации в противогазе. Для дегазации фосгена в лаборатории, а также для дегазации тары или снарядов из-под фосгена применяют обычно водные растворы щелочей. В этих случаях пропускают фосген через водные растворы щелочей или открывают емкости с фосгеном под щелочным раствором. В случае необходимости можно продегазировать фосген и водой, но в большом ее избытке, с тем чтобы образующаяся при разложении соляная кислота была сильно разбавлена.

Для индикации фосгена было разработано много различных методов. Кроме уже указанных реакций количественного определения фосгена с анилином и йодистым натрием, которые можно применить и для индикации, следует назвать еще две реакции, используемые специально для качественного определения. Даже при таких малых концентрациях фосгена, как  $4 \text{ мг/м}^3$ , его можно определить по методу Зухира при помощи индикаторной бумажки, пропитанной смесью диметиламинобензальдегида с дифениламином. Другая индикаторная бумажка, содержащая нитрозодиметиламинофенол, обнаруживает фосген при концентрации порядка  $0,8 \text{ мг/м}^3$ .

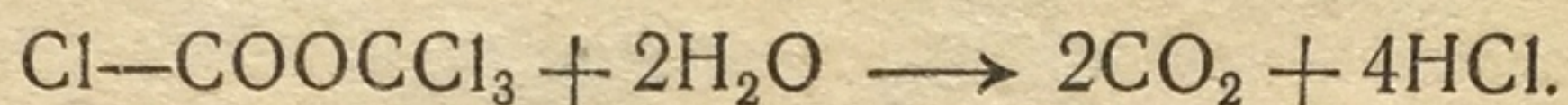
Фосген является чрезвычайно реакционноспособным веществом, но в данном сообщении изложение его свойств ограничено вышеописанными реакциями.

### Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты

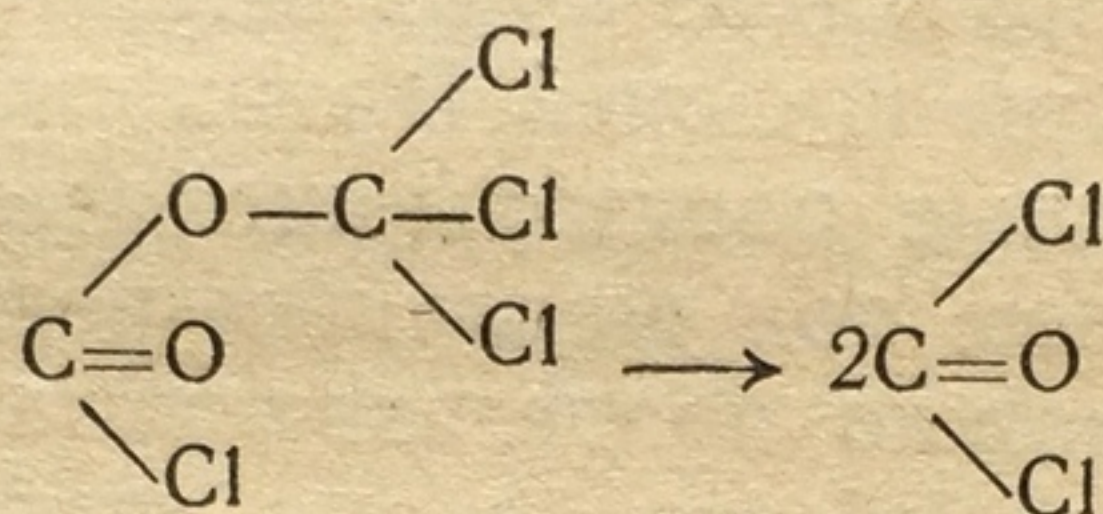
Для получения трихлорметилового эфира хлормуравьиной кислоты обычно хлорируют метиловый эфир муравьиной кислоты при облучении ультрафиолетовыми лучами. Образующаяся в процессе хлорирования смесь хлорированных эфиров разделяется фракционной перегонкой. В результате трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты получается с выходом около 70%.



Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты гидролизуется водой — холодной медленно, горячей — быстро:

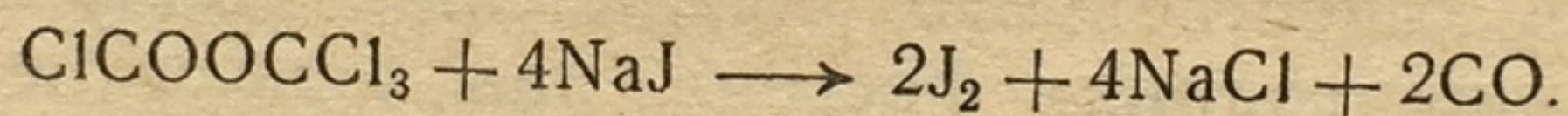


Соединение термически мало устойчиво и распадается при нагревании на две молекулы фосгена, что объясняет его название — дифосген:



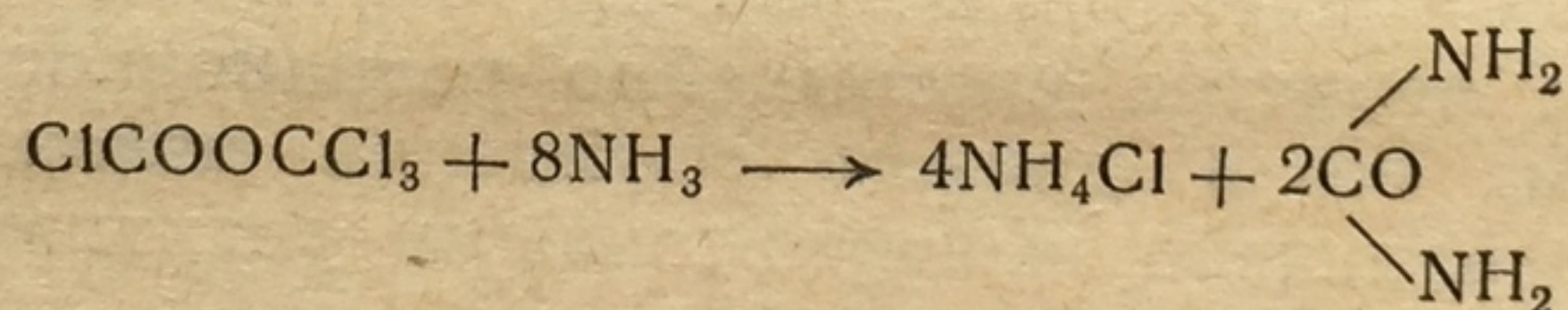
Пористые вещества, такие, как активированный уголь, силикагель или окись железа, способствуют этому разложению уже при комнатной температуре, третичные амины действуют аналогично.

Йодистый натрий и бромистый литий в ацетоновом растворе количественно реагируют с трихлорметиловым эфиром хлормуравьиной кислоты:



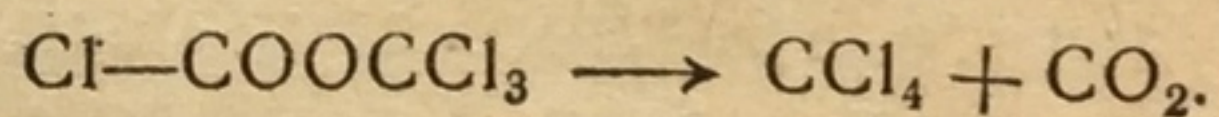
В лабораторных условиях эта реакция может быть использована для быстрой дегазации дифосгена.

При реакции дифосгена с аммиаком образуются хлористый аммоний и мочевины:



Аналогично протекает реакция с анилином с образованием дифенилмочевины. Эту реакцию используют для индикации и определения дифосгена.

Известный интерес представляет реакция с хлористым железом или безводным хлористым алюминием, приводящая к каталитическому разложению трихлорметилового эфира хлормуравьиной кислоты с образованием четыреххлористого углерода и двуокиси углерода:



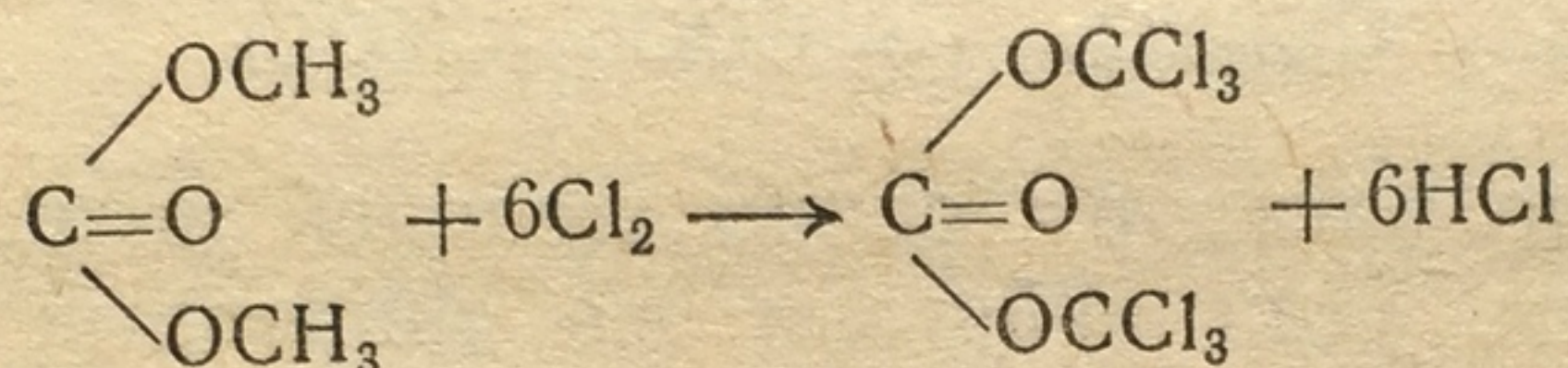


С дифосгеном гексаметилентетрамин образует такой же продукт присоединения, как и с фосгеном.

Для качественного и количественного определения трихлорметилового эфира хлормуравьиной кислоты применяют те же методы, что и для фосгена.

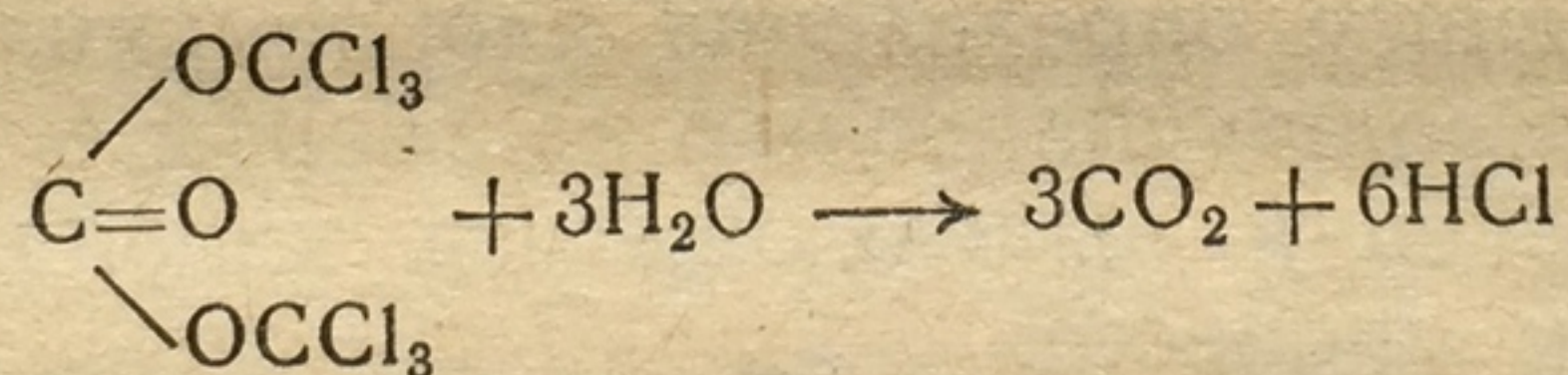
### Гексахлордиметилкарбонат

Трифосген получается путем хлорирования диметилкарбоната по методу, описанному в 1880 г. Каунцлером:



Кроме того, он получается в качестве примеси при синтезе трихлорметилового эфира хлормуравьиной кислоты.

При нагревании соединение распадается на фосген и дифосген, а последний в свою очередь — на две молекулы фосгена. Таким образом, при разложении гексахлордиметилкарбоната получают три молекулы фосгена. И в этом случае разложение можно провести при комнатной температуре при помощи катализаторов. При гидролизе трифосгена образуется соляная кислота и двуокись углерода:



Так же как фосген и дифосген, трифосген реагирует с ацетоновым раствором йодистого натрия. При этом выделяется йод, окись углерода и хлористый натрий.

Аналитическое определение идентично определению фосгена.

### Хлорпикрин (трихлорнитрометан)

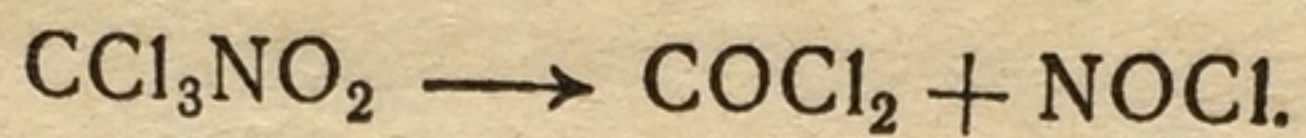
Известно несколько методов синтеза трихлорнитрометана. В лаборатории обычно пользуются окислением пикрата натрия хлорной известью (метод Гофманна).



Но и в промышленном производстве часто пользуются тем же способом Гофманна, который хорошо зарекомендовал себя во всех условиях.

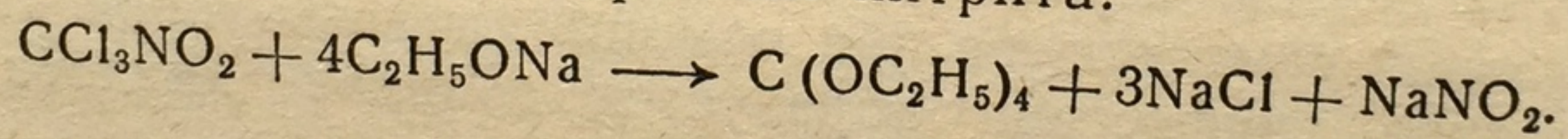
Водой хлорпикрин не гидролизует. Также не действуют на него и минеральные кислоты как на холоду, так и при нагревании.

Дымящая серная кислота (содержащая 20% ангидрида) при облучении ультрафиолетовыми лучами или при нагревании до кипения частично превращает хлорпикрин в фосген и нитрозилхлорид:



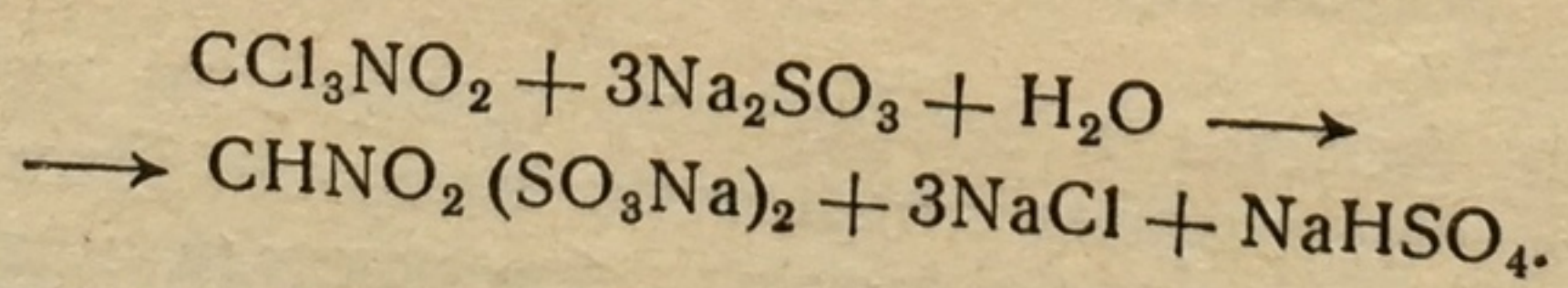
Разбавленные растворы едких щелочей не реагируют с хлорпикрином. При действии же спиртовых растворов едкого натра или кали через некоторое время из раствора осаждается соответствующий хлорид. Водный раствор аммиака не взаимодействует с хлорпикрином. Спиртовый раствор аммиака приводит к образованию хлористого аммония и нитрата аммония.

Аналитическое определение хлорпикрина можно произвести при помощи этилата натрия и последующего определения ионов хлора или нитрита:



Хлорид или нитрит очень легко определяются.

Количественное определение хлорпикрина путем взаимодействия с водно-спиртовым раствором сульфита натрия и определения выделяющегося хлорида основано на следующем процессе:



Хлорпикрин легко обнаруживается индикаторной бумажкой, пропитанной диметиламином, причем бесцветная бумажка при наличии отравляющего вещества приобретает желтокоричневую окраску.

Для дегазации хлорпикрина служит реакция со спиртовым раствором сульфида натрия, приводящая к полному разложению вещества. Кроме того, хлорпикрин полностью разлагается гидразином.



## V. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ ФОСГЕНА И АНАЛОГИЧНЫХ ЕМУ СОЕДИНЕНИЙ

Медицинская литература дает соединениям, описанным в этой главе, общее определение «удушающие вещества» и тем самым характеризует основные пути воздействия этих веществ на организм. Разнообразные патофизиологические реакции, которые являются результатом отравления и отражаются главным образом на деятельности ферментов, до сих пор еще мало изучены, и поэтому механизм их полностью не установлен.

Обычно в немецкой военно-медицинской литературе при классификации ОВ удушающие вещества объединяют вместе со слезоточивыми веществами и дают им одно общее название — группа зеленого креста. Как уже указывалось, при высоких концентрациях слезоточивые вещества могут по симптомам поражения приближаться к удушающим веществам; с другой стороны, такие соединения, как дифосген или хлорпикрин, можно считать и слезоточивыми веществами. Во всяком случае, раздражающее действие этих веществ на глаза не имеет большого значения, так как не вызывает никаких серьезных процессов поражения. Многочасовое воздействие их при высоких концентрациях, следствием которого может быть, например, помутнение роговицы глаза, практически вряд ли осуществимо.

В военно-медицинских и военно-химических литературных источниках прошлого при обсуждении отравляющих веществ удушающего действия обычно упоминается хлор, который в первую мировую войну применялся со значительным тактическим успехом. Однако в связи с тем, что хлор относился к отравляющим веществам сравнительно короткое время и что в книгах о промышленной токсикологии этому веществу уделяется очень большое внимание, в настоящей статье опущено подробное описание и обсуждение этого вещества.

После первой мировой войны фосгену наряду с 3,3'-дихлордиэтилсульфидом было посвящено огромное количество исследований в области его действия на организм. Картина поражения легких наиболее характерна в случае воздействия фосгена. Поражение фосгеном



может служить прототипом так называемого газового отравления. Фосген действует непосредственно на легкие; все последующие симптомы поражения других органов являются следствием местного первичного повреждения легких. Летальная доза ингаляции животных (крысы) в течение 1 мин приближается к 0,2 мг/л.

В связи с гамбургской катастрофой\* 1928 г., когда большое количество фосгена было выпущено в атмосферу, Хеглер на примере одного поражения так описывает коварный характер отравления фосгеном [2]:

«Сильный и здоровый девятнадцатилетний юноша случайно попал в облако фосгена, распространившееся по реке. Он поспешил выйти из атмосферы с непривычным запахом и быстро причалил к берегу. Затем юноша обратился к врачу по поводу возникшего у него кашля. Врач не смог обнаружить никаких симптомов серьезного заболевания, хотя обследовал пострадавшего очень тщательно. Следуя совету врача, молодой человек для устранения незначительного недомогания пошел прогуляться. Однако уже через 4 час он был доставлен в больницу в тяжелом состоянии с сильным отеком легких, при сильнейшем цианозе, но пока еще с нормальной деятельностью сердца. В процессе госпитализации через 4,5 час после отравления наступила смерть».

Один из известных токсикологов Мунтш так описывает состояние агонии пораженного фосгеном человека [2]:

«Сильнейшей степени достигают цианоз и одышка; больные стонут и просят воздуха. Умиравший как бы тонет в собственной жидкости, постепенно заполняющей легкие... После первой мировой войны можно было слышать кое-где высказывания о гуманности химической войны.

\* В 1928 г. на заводе под Гамбургом взорвалась емкость с несколькими тоннами фосгена. Волна отравленного воздуха прошла вдоль реки; в результате этого было отравлено около 300 человек; из них 10 человек умерло (Flug, Medizinische Welt, № 42, 1929). — Прим. перев.



Однако тот, кто хоть раз наблюдал агонию человека, пораженного фосгеном, и кто обладает хоть каплей человеколюбия, должен доказывать обратное».

Острый, токсический отек легких типичен для поражения отравляющими веществами удушающего действия. В данной статье нет возможности останавливаться на вторичных признаках, которые тем не менее в настоящее время хорошо изучены.

Действие удушающих отравляющих веществ на живой организм трактуется в научной литературе по-разному. Большая часть авторов объясняет механизм токсического действия ацидозом, т. е. образованием в процессе гидролиза фосгена и трихлорметилового эфира хлормуравьиной кислоты двух кислот — угольной и соляной. Последняя может нарушать кислотно-щелочное равновесие в сторону уменьшения резервной щелочности и вызывать сдвиг мембранного потенциала в альвеолах.

В настоящее время исследователи располагают результатами тщательно поставленных точных опытов, показавших, что малое количество соляной кислоты, образующееся при попадании в легкие незначительных количеств фосгена, не может быть причиной того отека легких, который при этом возникает. В параллельных опытах, поставленных Гроскуртом с эквивалентными количествами паров соляной кислоты, было показано, что типичная картина поражения отравляющими веществами группы зеленого креста в данном случае не достигается. Заставляет задуматься также и тот факт, что фосген примерно в 800 раз более токсичен, чем соляная кислота при ингаляционном поражении.

Очевидно, все дело в специфическом действии молекулы фосгена, но пока нет никаких прямых опытов или однозначных фактов, раскрывающих механизм действия этого вещества. Механизм токсического действия хлорпикрина, приводящий в конечном счете также к отеку легких, по-видимому, несколько отличается от механизма действия фосгена и его аналогов. Это объясняется тем, что легкая гидролизуемость фосгена, дифосгена и трифосгена не характерна для хлорпикрина. Гидролитическая устойчивость последнего приводит к повышению его резорбции и поражению органов, удаленных от легких.



Правда, легкие бывают поражены в большей степени, но, кроме этого, пораженными оказываются и почки, и печень, и сердце, хотя в общей картине отравления это можно сначала и не заметить.

## ТОКСИЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ МЫШЬЯКА

### I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Среди органических производных серы и азота наряду с соединениями, имеющими жизненно важное значение (например, аминокислоты) встречаются и высокотоксичные вещества; однако все соединения мышьяка, неорганические или органические, всегда в большей или меньшей степени токсичны. В биологии неизвестно ни одного соединения мышьяка, которое было бы необходимо для какого-либо жизненного процесса. Правда, мышьяк относится к микроэлементам, действие которых пока детально не изучено. Токсичные для многих жизненных процессов органические соединения мышьяка могут быть использованы в качестве лекарственных средств, когда их токсические свойства оказывают действие только на вредные и чуждые человеку возбудители болезней, что происходит вследствие своеобразия химического строения органических арсинов. Так, например, некоторые ароматические соединения мышьяка стали важным классом лекарственных веществ благодаря исследованиям Эрлиха. Эти вещества отличаются от отравляющих только незначительным изменением в их структуре \*.

### II. К ИСТОРИИ ВОПРОСА

Кадэ в 1760 г. синтезировал первое органическое соединение мышьяка, которое Берцелиус назвал какодиллом (по-гречески — дурно пахнущий). Бунзен в середине

\* Краткое изложение органических соединений мышьяка, главным образом соединений, применяемых как отравляющие вещества, см. в работе Краузе и Гросе [3], а также ср. [4].



прошлого века, пожертвовав здоровьем, посвятил всю свою жизнь изучению какодила и его аналогов. В конце прошлого столетия Михаэлис и его сотрудники получили и описали целый ряд органических соединений мышьяка.

Но лишь работы Эрлиха, получившего в 1909 г. сальварсан — первое действительно мощное средство против сифилиса, сделали органические соединения мышьяка центром внимания научной мысли. В настоящее время известно около 6000 органических соединений мышьяка. Не удивительно поэтому, что во время и после первой мировой войны ученые уделяли большое внимание изучению мышьякорганических соединений. Токсические свойства этих веществ, а также их хемотерапевтическое действие были детально изучены в период с 1900 по 1920 г.

Из алифатических соединений мышьяка в марте 1918 г. Германией был применен этилдихлорарсин, который должен был заменить дихлордиэтилсульфид, так как это мышьяксодержащее ОВ обладает быстрым кожным действием. По данным Фриза, Антанта в незначительных количествах применяла метилдихлорарсин, полученный Байером еще в 1858 г. В 1917 г. американский химик Льюис синтезировал  $\beta$ -хлорвинилдихлорарсин — вещество, которое было названо росой смерти. Американцы возлагали на использование этого вещества для военных целей большие надежды. Они построили в Уилонгсби в Кливленде большой завод, который был пущен только в самом конце войны, вследствие чего это вещество не было применено для военных целей в Европе. Американцам не было известно, что Виланд в Германии также в 1917 г. получил хлорвиниларсинхлориды, которые были приняты в качестве боевых химических веществ. Еще к началу второй мировой войны многие североамериканские исследовательские лаборатории интенсивно работали по исследованию алифатических соединений мышьяка. Особое место занимало изучение хлористого какодила, люизита и этил-дихлорарсина.

Особо необходимо отметить также еще три соединения мышьяка ароматического ряда: дифенилхлорарсин,



полученный Ла-Костом и Михаэлисом в 1880 г. и примененный немцами впервые в 1917 г., дифенилцианарсин, синтезированный Стурниоло и Беллинцони и примененный впервые в 1918 г., и, наконец, фенарсазинхлорид, полученный в 1915 г. Виландом и независимо от него Адамсом в 1918 г. Последнее соединение, боевые свойства которого были правильно оценены как той, так и другой воюющими сторонами, должно было применяться в виде аэрозолей.

В научной литературе за этими веществами укрепились названия кларк I (дифенилхлорарсин), кларк II (дифенилцианарсин) и адасит. В США они все назывались чихательными веществами. Само собою разумеется, что, кроме указанных веществ, испытывались также и очень многие другие органические соединения мышьяка с точки зрения их использования в качестве боевых химических веществ. В данном сообщении необходимо привести также и фенилдихлорарсин (так называемый пфификус), который применялся в первую мировую войну немцами в качестве растворителя для кларка II, а французами — в смеси с кларком I. Во время второй мировой войны в арсенале немецкой армии находились значительные запасы кларка I, кларка II и особенно адасита. Эти вещества могут иметь большое значение для распространения паники среди населения.

В последующем изложении свойств мышьяксодержащих органических веществ в первую очередь будут описаны соединения ароматического ряда, так как в отличие от аналогичных соединений алифатического ряда они обладают исключительно сильным раздражающим действием на слизистую носоглотки. Мышьяксодержащие вещества жирного ряда, кроме указанных свойств, обладают еще и кожно-нарывным действием. Рассмотрев алифатические соединения мышьяка, мы перейдем к другому классу отравляющих веществ, обладающих кожно-нарывным действием и имеющих очень большое значение. Этот класс отравляющих веществ описан в следующей главе, посвященной органическим соединениям серы и азота.

Чистые  
цветные  
речивым  
стоит из  
от друга

Темп  
сфере де  
нии 10 м  
вещества  
ния при  
0,0005 \*  
теплота  
вания 56

Раств  
творяется  
нилдихло

Дифе  
даля, кр  
вится пр  
20 мм рт  
ставляет  
той же т  
логична

\* По  
перев.  
\*\* Оч  
как по ли  
а при 45°  
Ам. Soc.,  
54, 2791, 1  
6 к. л



## III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

## Ароматические соединения мышьяка

## ДИФЕНИЛХЛОРАРСИН (КЛАРК I)

Чистый дифенилхлорарсин представляет собой бесцветные кристаллы, плавящиеся при  $41^{\circ}$  \*. По разноречивым литературным данным дифенилхлорарсин состоит из смеси двух модификаций, отличающихся друг от друга температурами плавления ( $18,4$  и  $38,9^{\circ}$ ).

Температура кипения дифенилхлорарсина в атмосфере двуокиси углерода  $333^{\circ}$ , а при остаточном давлении  $10$  мм рт. ст.  $180^{\circ}$ . Удельный вес кристаллического вещества при температуре  $40^{\circ}$   $1,363$ , а после переплавления при  $45^{\circ}$   $1,358$ . При  $20^{\circ}$  упругость пара равна  $0,0005$  \*\* мм рт. ст., а летучесть  $0,68$  мг/м<sup>3</sup>. Удельная теплота плавления  $0,217$  кал/моль, теплота парообразования  $56,6$  кал.

Растворимость в воде невелика. Кларк I хорошо растворяется в органических растворителях, фосгене, фенилдихлорарсине и хлорпикрине.

## ДИФЕНИЛЦИАНАРСИН (КЛАРК II)

Дифенилцианарсин имеет слабый запах горького миндаля, кристаллизуется в форме бесцветных призм, плавится при  $35^{\circ}$  \*\*\* и кипит при остаточном давлении  $20$  мм рт. ст. при  $200^{\circ}$ . Давление его паров при  $20^{\circ}$  составляет всего только  $0,0002$  мм рт. ст. Летучесть при той же температуре около  $1,5$  мг/м<sup>3</sup>. Растворимость аналогична растворимости кларка I.

\* По данным Соборовского и Эпштейна т. пл.  $38^{\circ}$ . — Прим. перев.

\*\* Очевидно, упругость пара при  $20^{\circ}$  несколько меньше, так как по литературным данным при  $25^{\circ}$  упругость пара  $0,0003$  мм рт. ст., а при  $45^{\circ}$   $0,0039$  мм рт. ст. (Вахтер, Bezzenberger, Wilson, Am. Soc., 42, 1386, 1920). — Прим. перев.

\*\*\* По другим данным т. пл.  $31,5^{\circ}$  (Steinkopf, Swen, Ber., 54, 2791, 1921). — Прим. перев.



## ФЕНАРСАЗИНХЛОРИД (АДАМСИТ)

Чистый дигидрофенарсазинхлорид — желтое вещество, плавящееся при  $195^{\circ}$ . Расчетная температура кипения равна  $410^{\circ}$  при нормальном давлении. Удельная теплота плавления равна  $0,268$  кал/моль, теплота парообразования  $54,8$  кал; давление паров при  $20^{\circ}$   $2 \cdot 10^{-13}$  мм рт. ст., а летучесть при  $20^{\circ}$   $0,3 \cdot 10^{-8}$  мг/м<sup>3</sup>. Удельный вес при  $20^{\circ}$   $1,648$ .

Фенарсазинхлорид практически нерастворим в воде. Растворимость в органических растворителях также мала. Вещество растворяется в треххлористом мышьяке, образуя раствор темно-зеленого цвета.

## Алифатические соединения мышьяка

## МЕТИЛДИХЛОРАРСИН

Метилдихлорарсин — бесцветная жидкость с характерным запахом, которая кипит при нормальном давлении при  $132-133^{\circ}$  и кристаллизуется при  $-42,5^{\circ}$ . Удельный вес при  $20^{\circ}$   $1,838$ ; упругость пара при  $25^{\circ}$   $10,83$  мм рт. ст. Летучесть при  $20^{\circ}$  составляет  $74\,440$  мг/м<sup>3</sup>, а плотность паров  $5,5$ .

## ЭТИЛДИХЛОРАРСИН

Этилдихлорарсин — также бесцветная жидкость с характерным запахом чеснока при больших концентрациях, при малых же концентрациях имеет фруктовый запах. Температура кипения при нормальном давлении  $156^{\circ}$  (с разложением). Температура плавления  $-65^{\circ}$ . Удельный вес при  $14^{\circ}$   $1,742$ .

Плотность паров равна  $6$ , упругость пара при  $21,5^{\circ}$   $2,29$  мм рт. ст. Летучесть при  $20^{\circ}$   $20\,000$  мг/м<sup>3</sup>. Это соединение легко растворимо в органических растворителях, водой разлагается.

 $\beta$ -ХЛОРВИНИЛДИХЛОРАРСИН

$\beta$ -Хлорвинилдихлорарсин — прозрачная бесцветная жидкость, которая при  $190^{\circ}$  кипит с разложением (по

данным Виланд  
 $77-78^{\circ}$ ). Веще  
характерным  
 $14$  мг/м<sup>3</sup> (Пре  
этот запах не  
никает уже пр  
вещества при  
 $0,394$  мм рт. ст.  
 $2300$  мг/м<sup>3</sup>. П.  
 $57,8$  кал. Раств  
около  $0,5$  г/л;  
как спирт, бел  
животных жир  
рошо.  $\beta$ -Хлорви  
транс-изомеров

Другие хл  
в военно-химич  
считаться в  
токсичности. О  
второй мировой  
значился боевы  
L-2. В настоящ  
как о примеси  
в связи с чем  
свойствах и ре

## IV. СПОСОБЫ

## Аром

## Ди

Как в Герм  
работаны разл  
арсина. Здесь  
рый наиболее  
метод, использо  
на взаимодейств  
яком и метал  
ниларсин  
ре



данным Виланда, температура кипения при 12 мм рт. ст. 77—78°). Вещество обладает чрезвычайно интенсивным, характерным запахом герани даже при концентрации 14 мг/м<sup>3</sup> (Прентисс); при более низких концентрациях этот запах не ощущается. Но явление раздражения возникает уже при концентрации 0,8 мг/м<sup>3</sup>. Удельный вес вещества при 20° 1,885. Упругость пара при 20° 0,394 мм рт. ст., а летучесть при той же температуре 2300 мг/м<sup>3</sup>. Плотность паров 7,2, теплота испарения 57,8 кал. Растворимость в воде очень мала и составляет около 0,5 г/л; в органических же растворителях, таких, как спирт, бензол, бензин, а также растительных и животных жирах соединение растворяется очень хорошо. β-Хлорвинилдихлорарсин известен в виде *цис*- и *транс*-изомеров.

Другие хлорвиниларсины, обычно упоминаемые в военно-химической научной литературе, не будут рассматриваться в настоящей статье вследствие их малой токсичности. Однако необходимо указать, что в начале второй мировой войны в США дихлорвинилхлорарсин значился боевым отравляющим веществом под шифром L-2. В настоящее время о нем можно говорить только как о примеси к техническому хлорвинилдихлорарсину, в связи с чем автор не останавливается здесь на его свойствах и реакциях.

#### IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

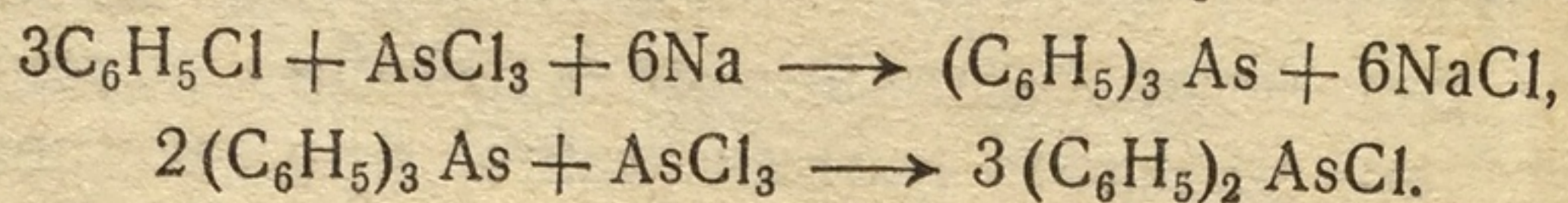
##### Ароматические соединения мышьяка

##### ДИФЕНИЛХЛОРАРСИН (КЛАРК I)

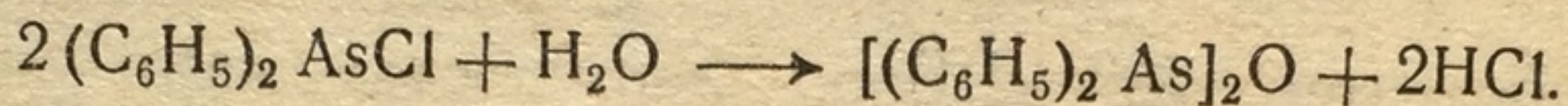
Как в Германии, так и в других странах были разработаны различные методы получения дифенилхлорарсина. Здесь приводится только один из методов, который наиболее удобен для лабораторного синтеза. Этот метод, использованный еще Михаэлисом, основывается на взаимодействии хлорбензола с треххлористым мышьяком и металлическим натрием. Образующийся трифениларсин реагирует с треххлористым мышьяком.



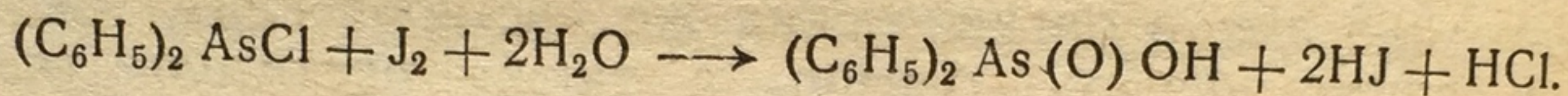
Указанные реакции протекают по следующей схеме:



В водной и водно-щелочной средах кларк I гидролизуется по уравнению



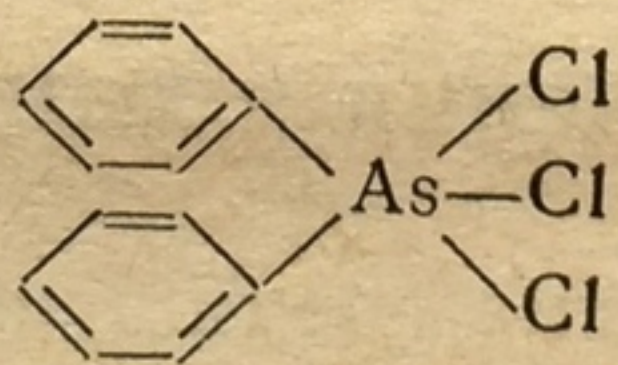
Гидролиз как кларка I, так и кларка II в присутствии йода приводит к образованию дифенилмышьяковой кислоты:



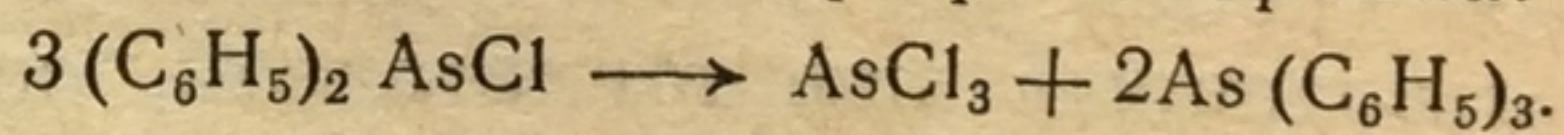
Эту реакцию можно использовать для количественного определения указанных мышьякорганических соединений.

Гидролиз дифенилхлорарсина в присутствии оливкового масла и других жиров протекает с большей скоростью вследствие эмульгирующего действия этих веществ, что может быть использовано для дегазации. Безводный аммиак в бензольном растворе превращает дифенилхлорарсин в дифениларсинамид.

Хлорная вода окисляет кларк I в дифенилмышьяковую кислоту  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{As}(\text{O})\text{OH}$ , в то время как в безводной среде, например в четыреххлористом углероде, хлор присоединяется к молекуле дифенилхлорарсина и образуется дифенилтрихлорарсин



При взаимодействии с водой дифенилтрихлорарсин превращается в дифениларсоновую кислоту с образованием промежуточной дифенилхлорарсоновой кислоты. По наблюдениям Разуваева при обработке дифенилхлорарсина хлористым водородом арсин разлагается с выделением треххлористого мышьяка и трифениларсина:

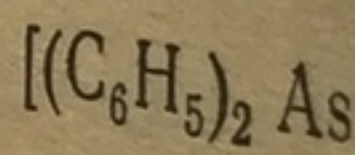


Азотная кислота окисляет дифенилхлорарсин в дифениларсоновую кислоту, которая, будучи устойчивой, не раз-

лагается при  
кислотами.  
При пропус  
дифенилхлорар  
арсинсульфид  
вращен в дис  
ртути или сере  
Дифенилхлор  
зую дифенилмы

ДИ

Как уже  
можно получить  
ниларсинсульфи  
разно использо  
Штейнкопфом  
фениларсинокси  
трубке:



Другой мето  
образом в Герм  
заключается в  
калия на дифен

По химическ  
гичен уже описа  
ствии воды обр  
ствии раствора  
новая кислота;  
дифенилцианарс  
дорода. Кроме  
аналитического  
можно качестве  
ным способом,  
лабильна и лег  
ной кислоты.

Способы п  
в различных ис  
тентах).

ФЕ



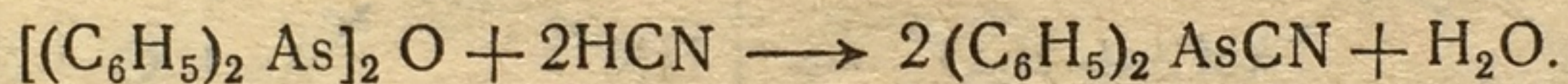
лагается при обработке ее как азотной, так и хромовой кислотами.

При пропускании сероводорода в спиртовой раствор дифенилхлорарсина выпадает кристаллический дифениларсинсульфид  $[(C_6H_5)_2As]_2S$ , который может быть превращен в дифенилцианарсин при помощи цианидов ртути или серебра.

Дифенилхлорарсин реагирует с хлорамином Т, образуя дифенилмышьяковую кислоту.

#### ДИФЕНИЛЦИАНАРСИН (КЛАРК II)

Как уже указывалось выше, дифенилцианарсин можно получить действием цианида металла на дифениларсинсульфид. Для лабораторного синтеза целесообразно использовать способ получения, предложенный Штейнкопфом и заключающийся во взаимодействии дифениларсиноксида с цианистым водородом в запаянной трубке:



Другой метод получения, применявшийся главным образом в Германии во время первой мировой войны, заключается в действии водного раствора цианистого калия на дифенилхлорарсин.

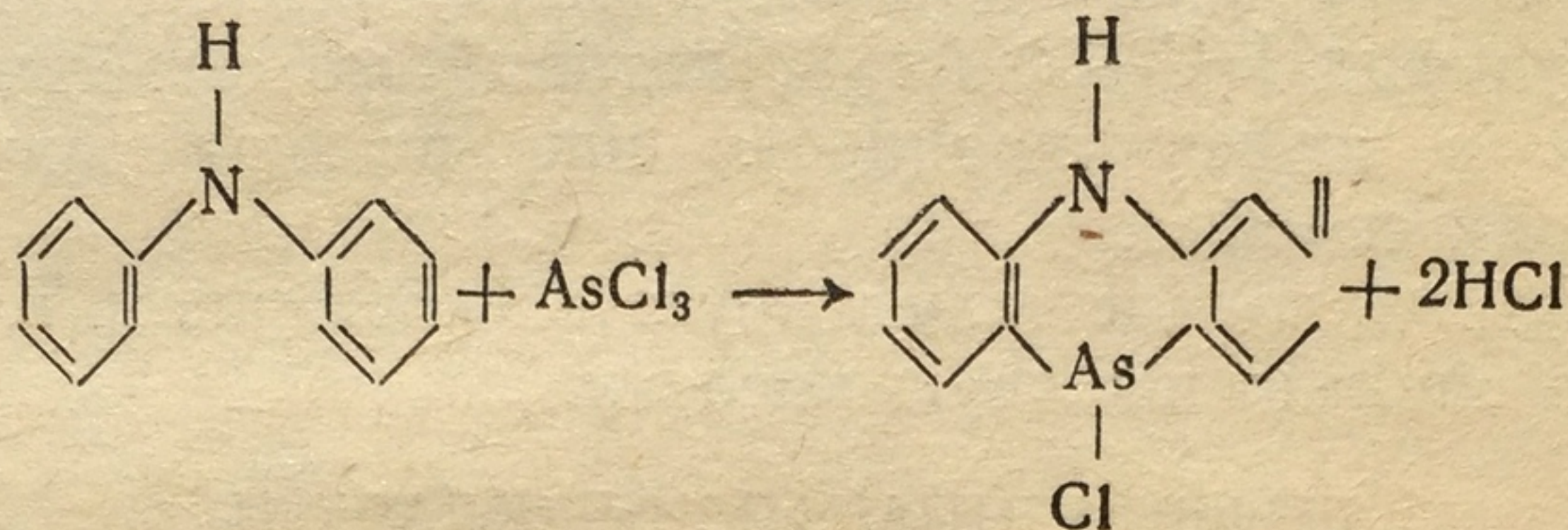
По химическим свойствам дифенилцианарсин аналогичен уже описанному дифенилхлорарсину. Так, при действии воды образуется дифениларсиноксид, а при действии раствора хлорноватистой кислоты — дифениларсиновая кислота; последняя образуется и при обработке дифенилцианарсина азотной кислотой или перекисью водорода. Кроме упомянутого уже при описании кларка I аналитического способа определения цианида, кларк II можно качественно определить бензидин-медноацетатным способом, так как циангруппа в кларке II весьма лабильна и легко отщепляется с образованием синильной кислоты.

#### ФЕНАРСАЗИНХЛОРИД (АДАМСИТ)

Способы получения фенарсазинхлорида описаны в различных источниках (в научной литературе и в патентах).



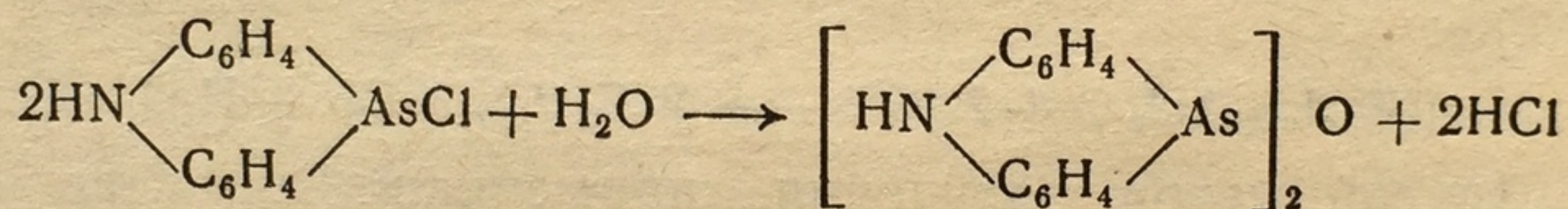
Здесь приведен способ, которым адамсит был получен Виландом в 1915 г. и который основан на реакции между дифениламином и треххлористым мышьяком:



На этом методе основано производственное получение адамсита в Эджвудском арсенале в США.

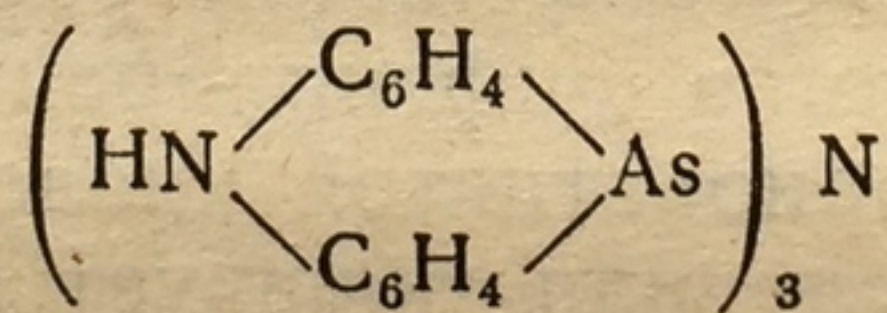
В противоположность препаратам кларк I и II адамсит только очень медленно разлагается водой.

Водные растворы щелочей переводят фенарсазинхлорид в фенарсазиноксид:

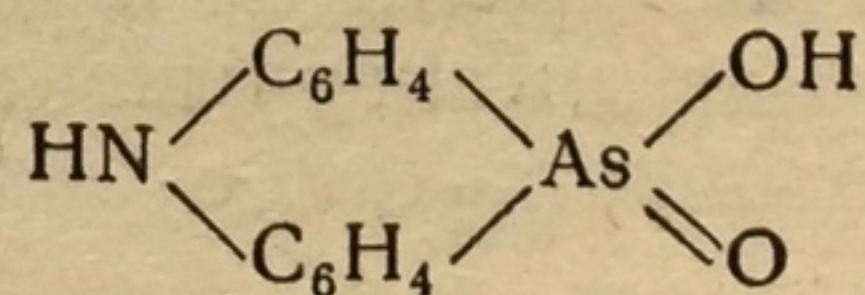


Однако для дегазации обычно применяют достаточно концентрированные растворы щелочи.

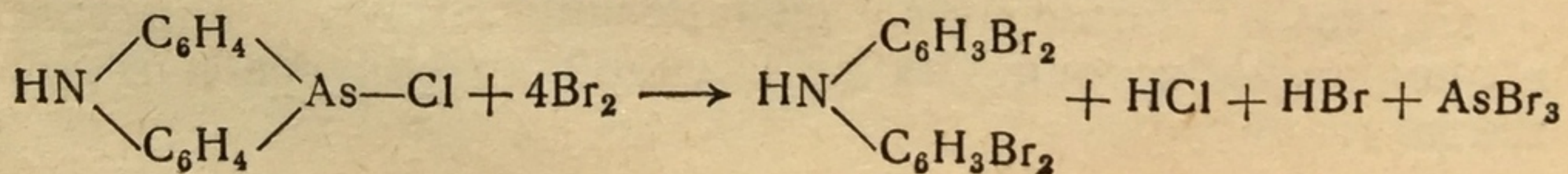
В растворе бензола сухой газообразный аммиак переводит фенарсазинхлорид в трифенарсазинамин



В определенных условиях азотная кислота нитрует адамсит, а перекись водорода в кислой среде превращает его в фенарсазиновую кислоту

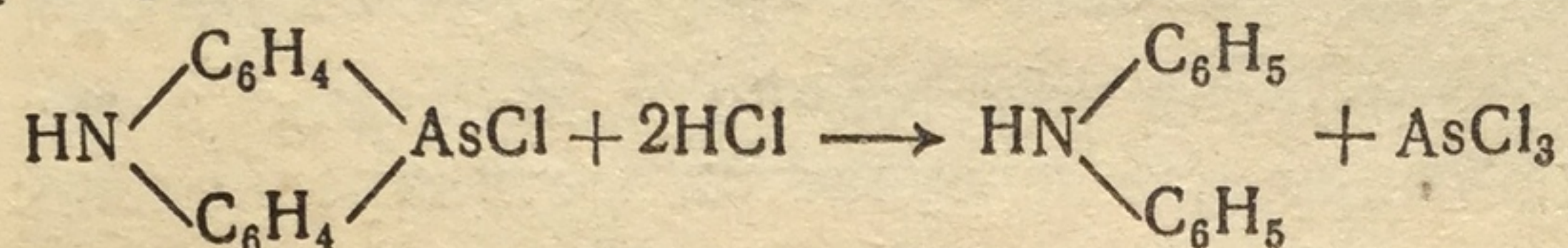


При действии на фенарсазинхлорид брома происходит выделение тетрабромдифениламина:





Соляная и йодистоводородная кислоты также расщепляют фенарсазинхлорид:



Эта реакция может быть использована для косвенного качественного обнаружения адасита, так как получаемый дифениламин легко индицируется.

Для качественного определения адасита может служить также реакция его взаимодействия с концентрированной серной кислотой, в результате которой образуется интенсивное красное окрашивание.

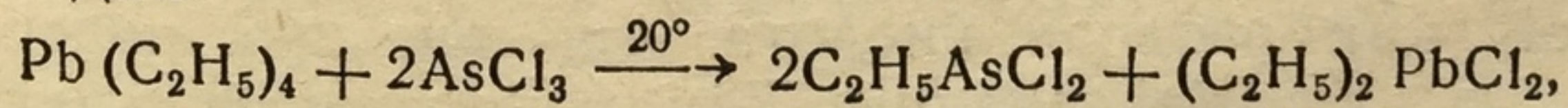
Фенарсазинцианид может быть получен из хлорида при взаимодействии последнего с цианидом серебра. Фенарсазинцианид более токсичен, чем дифенилцианарсин (кларк II), однако его боевое применение маловероятно, так как это соединение термически малоустойчиво и разлагается при детонации.

При действии на адасит хлорамина Т образуется фенарсазиновая кислота.

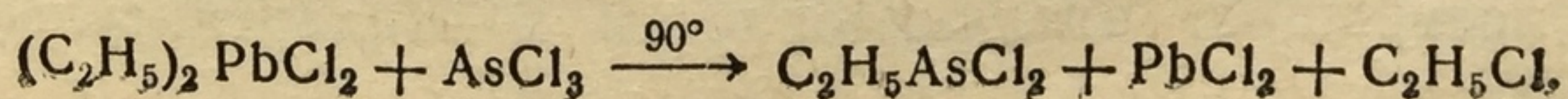
### Алифатические соединения мышьяка

Известно большое количество методов получения арсинов алифатического ряда. Натриевую соль метиларсиновой кислоты, например, можно получить метилированием арсенита натрия диметилсульфатом. Полученная соль может быть превращена действием двуокиси серы в метиларсиноксид. Аналогично образуется этильное соединение (Некрасов), но при этом вместо диметилсульфата используют хлористый этил, что в промышленном получении связано с некоторыми техническими особенностями. Караш (США) в 1940—1941 гг. разработал новый двухстадийный синтез этилдихлорарсина

I-я стадия:

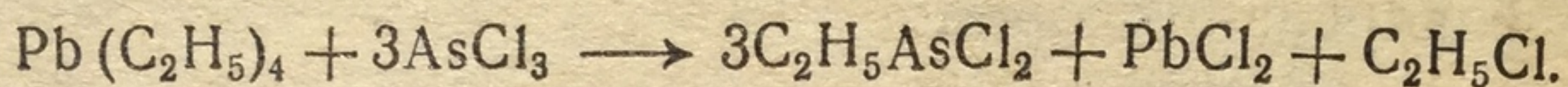


II-я стадия:

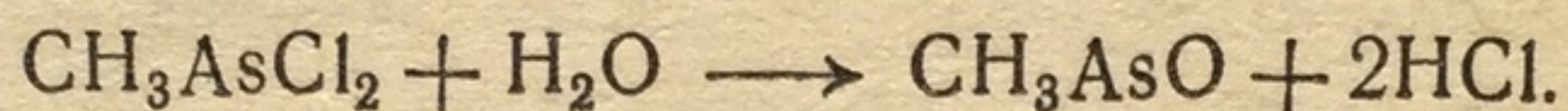




Суммарная реакция:

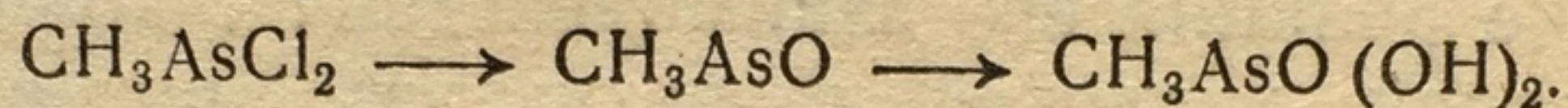


Метилдихлорарсин неустойчив к действию воды. В результате гидролиза получается метиларсиноксид:



Метиларсиноксид образуется также при действии водного раствора щелочи.

Бромная вода окисляет метилдихлорарсин до метилмышьяковой кислоты:



Метилмышьяковая кислота образуется также при действии на указанный арсин и других окислителей, например перекиси водорода.

Метилдихлорарсин и этилдихлорарсин выделяют металлическую ртуть из раствора нитрата ртути в азотной кислоте. В тех же условиях при действии хлорвинилдихлорарсина вначале образуется белый осадок, который постепенно становится серым. Эта реакция с азотнокислым раствором нитрата ртути может быть использована как характерная качественная реакция на алифатические арсины. Аммиак образует с метилдихлорарсином — метиларсинимид  $\text{CH}_3\text{—As=NH}$ . Сероводород реагирует с образованием метиларсинсульфида (кристаллы с температурой плавления  $110^\circ$ ):



Эту реакцию можно использовать для идентификации первичных арсинов. Общей качественной реакцией на все мышьяксодержащие отравляющие вещества является реакция последних с фосфорноватистой кислотой, в результате которой образуются осадки желто-коричневого цвета.

Химические свойства этилдихлорарсина аналогичны свойствам метильного производного. В результате гидролиза образуется этиларсиноксид, а действие таких окислителей, как азотная кислота или перекись водорода, приводит к образованию этилмышьяковой кислоты. Взаимодействие с сероводородом, как указывалось выше, превращает этилдихлорарсин в этиларсинсульфид и т. д.

Хлор  
сины (Б  
стого ал  
ацетилен  
лизу, то  
хлорвини

β-

ди

тр

При помо  
β-хлорвин  
содержит  
в виде ук  
β-Хлор  
легко гид  
с образов

SiCH

Водные р  
причем об  
тилен:

Окислите  
дорода, п  
кислоту

Галоиды  
арсином,  
ного рад

\* В  
с люизит  
→ SiCH  
+ AsCl<sub>3</sub>  
нология  
перев.



Хлорная известь быстро разрушает алкилдихлорарсины (Бюшер). Если в присутствии безводного хлористого алюминия действовать на треххлористый мышьяк ацетиленом, а продукт этой реакции подвергнуть гидролизу, то в результате можно получить три следующих хлорвиниларсинхлорида:

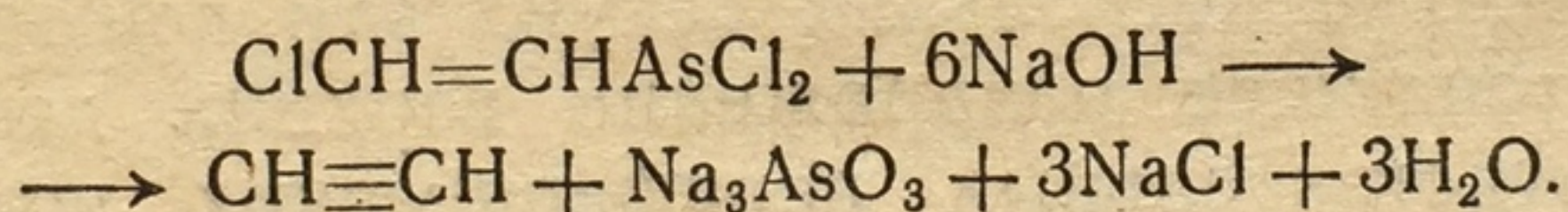
$\beta$ -Хлорвинилдихлорарсин	$\text{ClCH}=\text{CHAsCl}_2$ ,
ди-( $\beta$ -хлорвинил)хлорарсин	$(\text{ClCH}=\text{CH})_2\text{AsCl}$ ,
три-( $\beta$ -хлорвинил)арсин	$(\text{ClCH}=\text{CH})_3\text{As}$ .

При помощи фракционной перегонки легко отделяется  $\beta$ -хлорвинилдихлорарсин. Технический люизит обычно содержит большее или меньшее количество примесей в виде указанных выше ди- и трихлорвинилпроизводных.

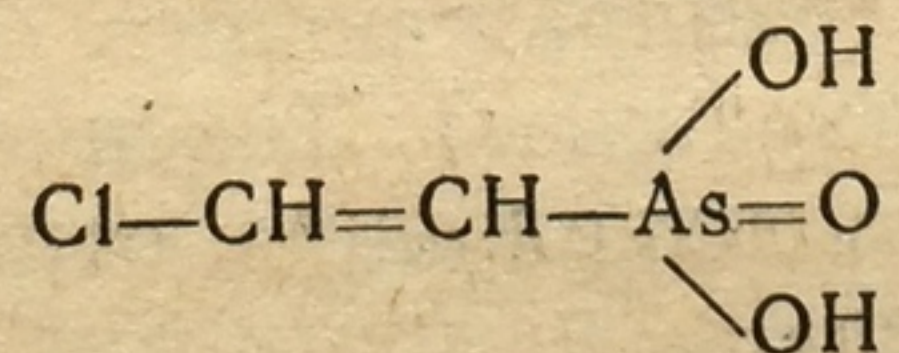
$\beta$ -Хлорвинилдихлорарсин при комнатной температуре легко гидролизуется как водой, так и влажным воздухом с образованием соответствующего оксида:



Водные растворы щелочей полностью разлагают люизит, причем образуется соль мышьяковистой кислоты и ацетилен:



Окислители, например азотная кислота или перекись водорода, превращают люизит в  $\beta$ -хлорвинилмышьяковую кислоту



Галоиды легко взаимодействуют с  $\beta$ -хлорвинилдихлорарсином, присоединяясь по месту двойной связи винильного радикала \*. При взаимодействии с сероводородом

\* В действительности галоиды (например, хлор) реагируют с люизитом по следующей схеме: а)  $\text{ClCH}=\text{CHAsCl}_2 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{ClCH}=\text{CHAsCl}_4$  или б)  $\text{ClCH}=\text{CHAsCl}_2 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{ClCH}=\text{CHCl} + \text{AsCl}_3$  (Соборовский Л. З., Эпштейн Г. Ю., Химия и технология боевых химических веществ, М.—Л., 1938, 444). — Прим. перев.



люизит превращается в  $\beta$ -хлорвиниларсинсульфид  $\text{ClCH}=\text{CHAs}=\text{S}$ , обладающий резким раздражающим действием.

$\beta$ -Хлорвинилдихлорарсин реагирует с дифениламином, в результате чего образуется 10-хлор-5,10-дегидрофенарсазин (адамсит).

## V. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ МЫШЬЯКОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

### Ароматические соединения мышьяка

Ароматические соединения мышьяка, имеющие военное значение — кларк I, кларк II и адамсит, применяются главным образом в аэрозольном состоянии. Вследствие широкого диапазона размеров частиц эти аэрозоли легко проникают и в легкие, что в значительной степени увеличивает эффект их воздействия. Существуют следующие симптомы, характеризующие раздражающее действие мышьякорганических соединений. Уже в самых малых концентрациях ( $0,1 \text{ мг/м}^3$ ) при воздействии в течение нескольких секунд эти вещества вызывают жесточайшее раздражение верхних дыхательных путей и чувствительных периферических нервов. При больших концентрациях или при длительном нахождении в атмосфере аэрозоля поражаются более глубокие участки дыхательных путей. Кроме того, они поражают кожу и действуют раздражающим образом на глаза (кларк I глаза не поражает). Токсическое действие раздражающих мышьяксодержащих отравляющих веществ весьма продолжительно и достигает кульминационного пункта уже после выхода из отравленной атмосферы. Продолжительность действия достигает 4—6 час в том случае, если не была принята летальная доза. В течение всего срока пораженный не может избавиться от болезненного кашля, боли в области темени, иногда слепоты, слезотечения, мучительной боли в груди, одышки и чувства страха. Даже при легких случаях отравления начальная картина поражения имеет характер, вызывающий опасения. Тот, кто на себе испытал страшное действие этих отравляющих веществ или



наблюдал пораженных, не имея возможности реально им помочь, достаточно ясно представляет себе по этому неизгладимому впечатлению всю жестокость применения в качестве отравляющих веществ этих соединений.

Кожное действие отравляющих веществ этой группы по своей интенсивности в значительной мере уступает группе кожно-нарывных отравляющих веществ, кроме того, и заживление протекает более благоприятно (Бюшер).

Автор получил разрешение процитировать наиболее известного современного токсиколога Флюри, который исследовал сотни органических соединений мышьяка. Флюри так резюмирует свои обширные наблюдения\*:

«Интенсивное поражение клеток происходит всюду, где имеет место их соприкосновение с веществом, в каком бы агрегатном состоянии оно ни находилось — твердом, жидком или газообразном. Эти вещества отличаются от других токсичных химических реагентов тем, что вызывают тяжелые воспаления и некрозы тканей уже при очень малых концентрациях. В качественном отношении при действии мышьякорганических ОВ не имеется принципиальной разницы по сравнению с действием других раздражающих веществ. И мышьяксодержащие вещества действуют на дыхательные пути, легкие, глаза и открытые участки кожи, вызывая острый отек легких, тяжелое поражение кровеносных сосудов, образование псевдомембран в бронхах, воспаление конъюнктивы и некроз эпителия роговицы глазного яблока, а при известных обстоятельствах — воспаление открытых участков кожи с образованием пузырей и глубоким разрушением кожных покровов. Общее действие иногда больше похоже на действие фосгена, а иногда — на действие серусодержащих отравляющих веществ, например типа дихлордиэтилсульфида. Вместе с тем мышьяксо-

\* Цитируется по Мунтшу [2].



державшие вещества обладают некоторыми особенностями. Так, раздражение чувствительных нервов по интенсивности превосходит действие всех до сих пор известных химических веществ. Кроме того, раздражение распространяется и на так называемые придаточные полости».

В специальной литературе не существует единого мнения о механизме действия ароматических мышьяк-содержащих боевых веществ. Флюри, например, считает, что они угнетают жизненно важные ферментативные системы, тогда как Мунтш наряду с повреждением ткани и клеток отводит не последнюю роль также и изменениям, которые происходят в капиллярах и нервах. До сих пор остается невыясненным, вызывается ли отравляющее действие вещества этого типа химически неизменной молекулой или продуктами ее гидролиза (окисления). Поведение органических соединений мышьяка в живом организме до некоторой степени объясняется на основании хорошо изученного механизма действия мышьяксодержащих хемотерапевтических средств. Полезно отметить принципиальные положения, а именно применяемый для лечения сифилиса высокоактивный препарат сальварсан (3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензол) становится эффективным только после расщепления молекулы. В результате расщепления образуется 3-амино-4-оксифениларсеноксид, который в 10—15 раз токсичнее сальварсана, но обладает в 10—15 раз большим терапевтическим эффектом. Установление этого факта привело к тому, что в настоящее время начинают применять для лечения непосредственно этот последний продукт.

При поражении боевыми отравляющими веществами, содержащими мышьяк, совершенно исключаются типичные мышьяковые интоксикации, которые наблюдаются при отравлении мышьяком. Сильное поражение отравляющими веществами всегда связано с более или менее продолжительным пребыванием в зараженной атмосфере. Накапливание в организме следов мышьяка при поражении боевыми отравляющими веществами исключается. Это возможно только в случаях систематического поражения людей мышьяксодержащими

ОВ в местах  
Из опыта х  
ские соедин  
ляются в пе  
До 50% мыш  
Большая час  
чой. Даже  
следы его на  
многих меся  
вредно для о

Али

Метил- и э  
арсины, с точ  
ными ядами (и  
эти вещества  
ствием по отн  
Последнее от  
тальных отра  
ствия. Уже  
вещества выз  
Наряду с непо  
ные пути и ле  
бран в трахе  
набухание сли  
и заболеваний  
возникает ощу  
тельных нерво  
чем первонача  
ные вещества  
и приводят к  
непереносимой  
этилдихлорарс  
ется концент  
Мунтш обрат  
ненное действи  
под ногти; он  
действие люиз  
в основном ан  
да. Различия з



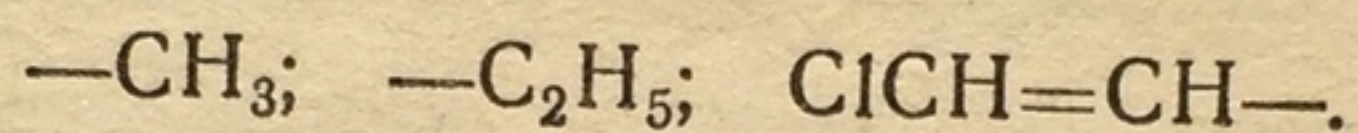
ОВ в местах их производства, хранения или разливания. Из опыта хемотерапии становится ясным, что органические соединения мышьяка накапливаются и расщепляются в печени и в ретикулоэндотелиальной системе. До 50% мышьяка удается открыть в желчи, моче и кале. Большая часть мышьяка выводится из организма с мочой. Даже при однократном отравлении мышьяком следы его находят как в моче, так и в тканях в течение многих месяцев, что, однако, проходит совершенно безвредно для организма, если поражение не повторяется.

### Алифатические соединения мышьяка

Метил- и этилдихлорарсины, как и хлорвинилдихлорарсины, с точки зрения фармакологии являются клеточными ядами (Мунтш), хотя наряду с кожным действием эти вещества обладают также и раздражающим действием по отношению к слизистой оболочке глаз и носа. Последнее отличает вышеуказанные вещества от остальных отравляющих веществ кожно-нарывного действия. Уже в ничтожно малых концентрациях эти вещества вызывают тяжелые воспаления и некрозы. Наряду с непосредственным воздействием на дыхательные пути и легкие происходит образование псевдомембран в трахеях и тяжелые поражения капилляров; набухание слизистой оболочки приводит к зубной боли и заболеванию челюстей. В лобных пазухах и ушах возникает ощущение давления. Раздражение чувствительных нервов достигает непереносимой степени, причем первоначальное раздражение усиливается. Подобные вещества вызывают воспаление конъюнктивы глаз и приводят к некрозу эпителия роговицы. Порогом непереносимой концентрации для человека при действии этилдихлорарсина при одноминутной экспозиции является концентрация  $5-7 \text{ мг/м}^3$  (Флюри и Церник). Мунтш обращает внимание на специфическое болезненное действие этилдихлорарсина при попадании его под ногти; он вызывает там воспаление нервов. Кожное действие люизита, а также метил- и этилдихлорарсина в основном аналогично действию дихлордиэтилсульфида. Различие заключается в отсутствии скрытого периода



действия, в более сильном поражении и более легком заживлении язв. Опасность интоксикации мышьяком возникает только при очень больших дозах (Бюшер). Кожное действие проявляется в мгновенном возникновении жжения пораженного участка. Образование пузырей и воспалительный процесс полностью развивается за двое суток. Через две недели язвы на кожных покровах зарубцовываются и образуются шрамы. Полная аналогия фармакологического действия трех описанных алифатических арсинов находится в соответствии со строением этих веществ. В соединениях типа  $R-AsCl_2$  R представляет собой один из следующих радикалов:



В настоящее время еще не решен вопрос, является ли известное структурное сходство хлорэтильной и хлорвинильной групп причиной аналогии в характере кожно-нарывного действия люизита и иприта\*.

## ТОКСИЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ ( $\beta, \beta'$ -ДИХЛОРДИЭТИЛСУЛЬФИД)

### I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

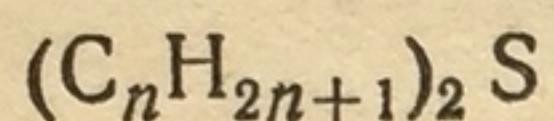
В течение последних десятилетий химия органических соединений серы превратилась в почти необозримую область исследований. Соединения серы занимают значительное место в неорганической химии. Не менее велико их значение и в органической химии. Следует отметить универсальное значение сульфокислот для производства красителей, целебное действие применяемых во всем мире сульфамидов и других органических соединений серы (тиосемикарбазоны, тиюрацилы, тиобарбитуровые кислоты, БАЛ \*\*). Однако серу как существенную со-

\* Здесь автор стоит на позициях так называемой токсифорной теории. Некоторая аналогия в действии этих веществ объясняется причинами родственных процессов ингибирования ферментов: в первом случае — алкилированием хлорэтильной группой, во втором — ацилированием связью  $As-Cl$ . — Прим. ред.

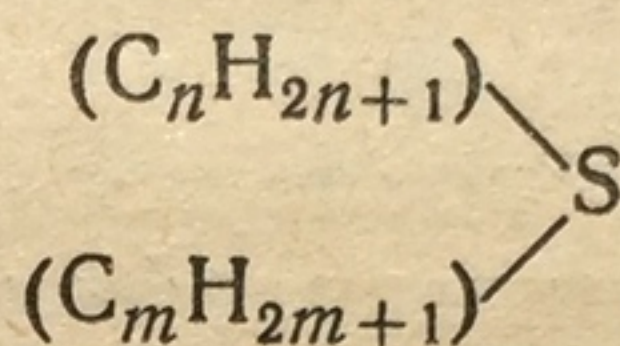
\*\* Димеркаптопропанол (см. примечание на стр. 169).



ставную часть содержат не только красители, фармацевтические препараты, дезинфекционные средства, средства борьбы с вредителями, но и некоторые важные природные вещества и жизненноважные продукты обмена веществ животных и растений (аминокислоты, белковые вещества, витамины, антибиотики и т. д.). Из обширной области органических соединений серы следует отметить тиоэфиры, и в частности галоидированные алифатические тиоэфиры. Тиоэфиры представляют собой диалкильные производные сероводорода



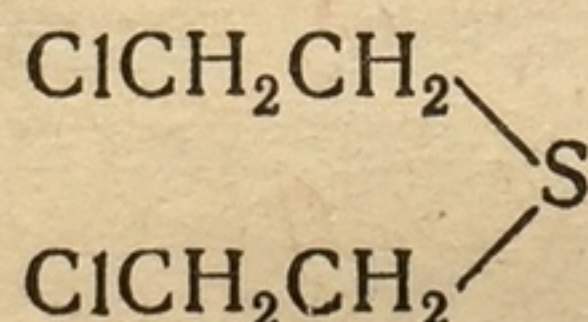
или



Симметричный тиоэфир

Несимметричный тиоэфир

Такие алкилсульфиды в токсикологическом отношении относительно безвредные соединения. Однако в результате замещения алкильных групп на галоидалкильные группы можно получить сильнейшие яды, действующие на кожу и влияющие на обмен веществ. Среди галоидированных алкилсульфидов, полученных в большом количестве, наиболее сильнодействующим отравляющим веществом является  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид



В данной главе рассматриваются соединения этого типа.

## II. К ИСТОРИИ ВОПРОСА

$\beta, \beta'$ -Дихлордиэтилсульфид был открыт Депре в 1822 г. при исследовании действия хлористой серы на этилен. Это соединение было получено в 1854 г. Ричем и в 1860 г. Гутри. Последний уже тогда указал на кожное действие дихлордиэтилсульфида. Майер первым провел детальное изучение  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида. Он впервые получил вещество в чистом виде и подробно описал его физические, химические и физиологические свойства. В Германии возможности получения и свойства этого



соединения исследовали во время первой мировой войны и после нее Ломмель и Штейнкопф (отсюда и название ОВ лост). Их работы дали возможность применить лост в качестве ОВ уже в первую мировую войну.

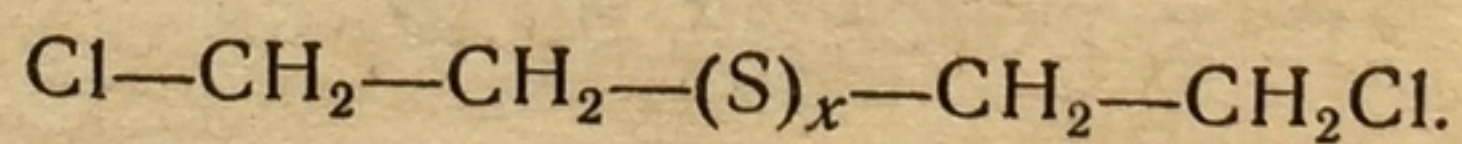
В июле 1917 г.  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид был успешно применен немецким командованием при неожиданной атаке под шифром «желтый крест». Уже в 1918 г. его производство в Германии составляло свыше 1000 т в месяц. С тех пор это стойкое ОВ, действующее в первую очередь как кожно-нарывное, привлекало внимание в одинаковой степени как военных кругов, так и химиков, фармакологов, токсикологов и медиков.

Вскоре после того, как стали известны свойства  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида, его называли королем ОВ. Этому веществу посвящены сотни научных работ.

В свое время в гитлеровской Германии были построены большие заводы, которые за короткое время позволили увеличить запасы дихлордиэтилсульфида в Германии на много тысяч тонн. Уничтожение этих запасов после войны продолжалось около десяти лет.

Это сильнодействующее отравляющее вещество, известное в Германии под названием лост, во Франции и Советском Союзе как иприт, а в Англии и США как горчичный газ, еще и сегодня, несмотря на существование высокотоксичных газов, поражающих нервную систему, можно считать перспективным химическим боевым средством.

В военно-химических лабораториях США и Англии перед второй мировой войной и во время нее занимались так называемым ипритом Левинштейна — смесью иприта с полисульфидами структуры



По литературным данным трудно судить, в какой мере иприт Левинштейна имеет военное значение.

$\beta, \beta'$ -Дибромдиэтилсульфид (бром-лост), а также  $\beta, \beta'$ -дийоддиэтилсульфид (йод-лост) были получены после первой мировой войны Гельферихом и Штейнкопфом и испытаны на пригодность их в качестве ОВ. Оба эти соединения по своему действию аналогичны  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфиду.

Од  
но, та  
произв  
тивнос

$\beta, \beta'$ -  
(20°, 76

сладков

пах соед

дукте, п

окраску,

запах го

Темпера

14,4°. Т

15 мм рт

паров 5,4

13° 1,338

вляет 1,2

ная тепл

ния  $n_D^{15}$

имеет пл

этильных

0,0043 м

устойчиво

воде тиод

этилсульф

рим огра

хлорофор

маслах р

других О

Для то

го ОВ да

соответств

золот или

Преим

ность инд

зали, что

7 к. л



Однако применение этих соединений нецелесообразно, так как их производство значительно дороже, чем производство дихлордиэтилсульфида, а по своей эффективности они не превосходят последний.

### III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

$\beta, \beta'$ -Дихлордиэтилсульфид при нормальных условиях ( $20^\circ$ , 760 мм рт. ст.) — бесцветное масло с несколько сладковатым запахом, лишь немного напоминающим запах соединений серы. Следы примесей, имеющих в продукте, придают  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфиду желтоватую окраску, а также характерный запах, напоминающий запах горчицы, хрена, гнилой капусты, чеснока или лука. Температура плавления по литературным данным  $13,0$ — $14,4^\circ$ . Температура кипения  $217,5^\circ$  ( $108$ — $109^\circ$  при 15 мм рт. ст. или  $122,5^\circ$  при 37 мм рт. ст.). Плотность паров 5,4. В то время как плотность при  $0^\circ$  1,362 и при  $13^\circ$  1,338, плотность жидкого вещества при  $15^\circ$  составляет 1,285. Вязкость при  $15^\circ$  1,0553 г/см · сек. Примерная теплота испарения 80 кал/г. Коэффициент преломления  $n_D^{15}$  1,5278. По Полингу  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид имеет плоскую структуру с транс-конфигурацией хлорэтильных групп. Растворимость в воде незначительна — 0,0043 моля/л при  $25^\circ$ . Вещество гидролитически неустойчиво, образующийся при гидролизе растворимый в воде тиодигликоль повышает растворимость дихлордиэтилсульфида. В спирте дихлордиэтилсульфид растворим ограниченно, в то время как в эфире, бензоле, хлороформе, а также в животных и растительных маслах растворяется легко. Он хорошо растворяется в других ОВ.

Для того чтобы сделать возможным применение этого ОВ даже при сильном морозе, были изготовлены соответствующие тактические смеси его, например с бензолом или нитробензолом.

Преимуществом этих смесей является также трудность индикации. Опыты Сондерса с сотрудниками показали, что диизопропилфторфосфат можно использовать



в качестве добавки к смеси, применяемой в зимний период.

Так, например, смесь 30% дихлордиэтилсульфида и 70% диизопропилфторфосфата затвердевает при  $-15^{\circ}$ . Смесь из 13% дихлордиэтилсульфида и 87% диизопропилфторфосфата затвердевает лишь при  $-36^{\circ}$ . Кроме того, область применения дихлордиэтилсульфида можно расширить путем добавления к нему высоковязких веществ. Полученный таким образом вязкий иприт необычайно затрудняет дегазацию пораженных людей и техники.

Газообразный дихлордиэтилсульфид быстро проникает в пористые материалы, например в обыкновенный кирпич, нелакированное дерево, текстиль и т. д. Диффузия происходит еще быстрее при нанесении на эти материалы жидкого дихлордиэтилсульфида. Решающее значение при изготовлении всех видов защитной одежды в первую очередь имеет устойчивость к ОВ таких материалов, как текстиль, пластмассы, различные виды резины. Пригодность соответствующего материала определяют испытанием на проскок, т. е. устанавливают время, необходимое для того, чтобы дихлордиэтилсульфид, нанесенный на образец материала, прошел через этот материал. Проскок определяется соответствующим индикатором, находящимся в испытательной аппаратуре под пробой образца материала. В зависимости от толщины и качества материала время проскока колеблется между секундами и днями. В настоящее время известны сорта резины типа неопрена и искусственные полимерные вещества, которые уже при толщине 1 мм не дают проскока дихлордиэтилсульфида (а также и других ОВ) в течение нескольких дней.

Физические свойства и физиологическое действие  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида делают это стойкое ОВ одним из основных действенных средств ведения химической войны. Для полноты картины следует также привести физические константы  $\beta, \beta'$ -дибромдиэтилсульфида и  $\beta, \beta'$ -дийоддиэтилсульфида.

$\beta, \beta'$ -Дибромдиэтилсульфид плавится при  $34^{\circ}$  и кипит с разложением при давлении 760 мм рт. ст. при  $240^{\circ}$ . Удельный вес при  $15^{\circ}$  2,05. Летучесть при  $20^{\circ}$  400 мг/м<sup>3</sup>.

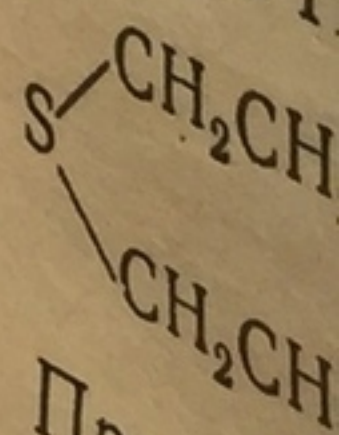
$\beta, \beta'$ -Дийоддиэтилсульфид  
светло-желтый  
свечением  
разлагается

#### IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Получение  
новых условий  
связать трем  
Первый  
а затем мн  
реакции эти

Второй  
вой войны  
взаимодейс  
ультрафиол  
катализатор  
хлордиэтил

Применение  
 $\beta$ -хлорэтил-  
Третий  
реакции тис  
кими, как Н



Применение  
дибромдиэтил-  
чают действ  
Приведен  
ния иприта

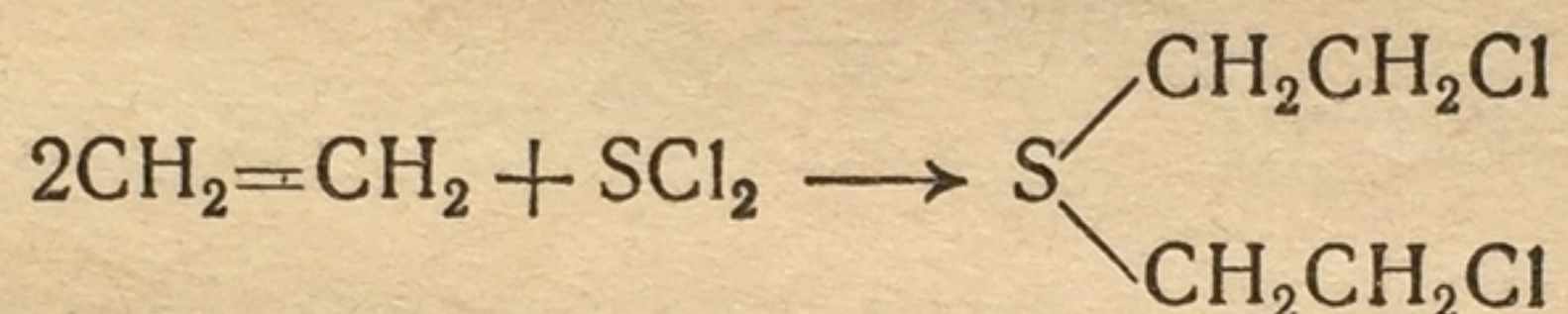


$\beta, \beta'$ -Дийоддиэтилсульфид кристаллизуется в виде светло-желтых призм, плавящихся при  $68-70^\circ$ . Под действием света или при нагревании до  $100^\circ$  соединение разлагается.

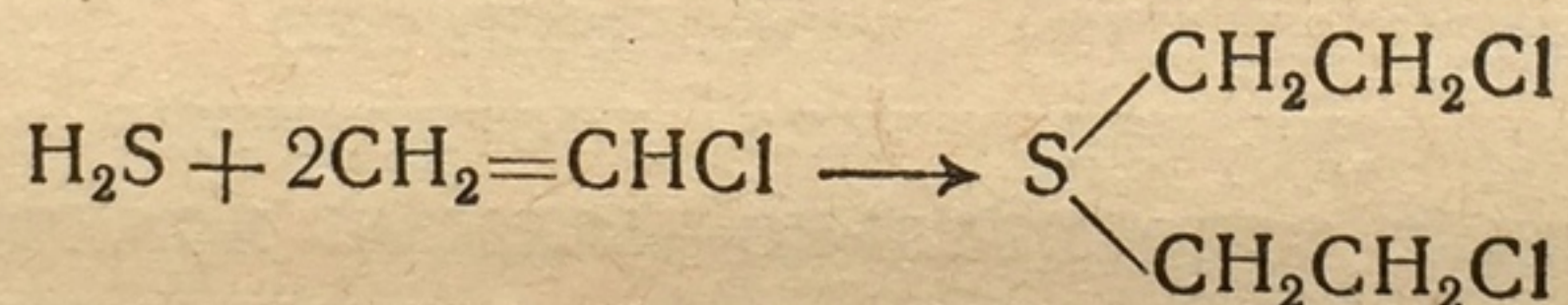
#### IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Получение  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида в лабораторных условиях и промышленном масштабе можно осуществить тремя способами.

Первый способ, найденный и разработанный Гутри, а затем многочисленными исследователями, основан на реакции этилена с двуххлористой серой:

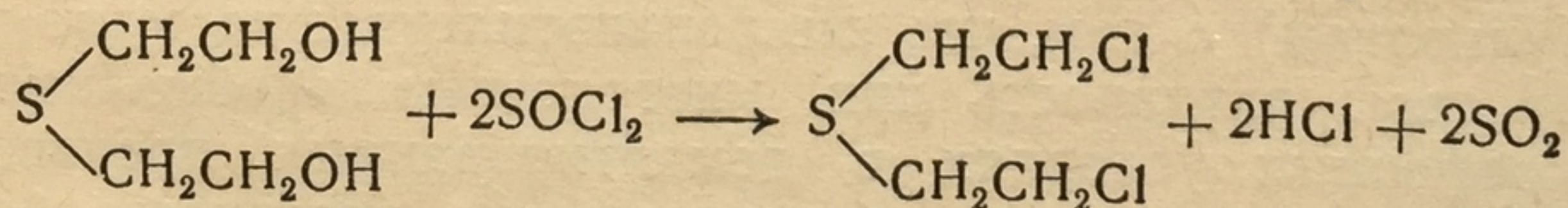


Второй способ был разработан во время второй мировой войны (1942 г.) Лазьером в США; он основан на взаимодействии сероводорода с хлористым винилом при ультрафиолетовом облучении в присутствии (в качестве катализаторов) органических перекисей. Выход  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида при этом достигает 75%



Применяя вместо  $\text{H}_2\text{S}$  этилмеркаптан, получают  $\beta$ -хлорэтил-этилсульфид (так называемый полуиприт).

Третий способ, открытый Майером, заключается в реакции тиодигликоля с хлорирующими средствами, такими, как  $\text{HCl}$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  или  $\text{SOCl}_2$ , например



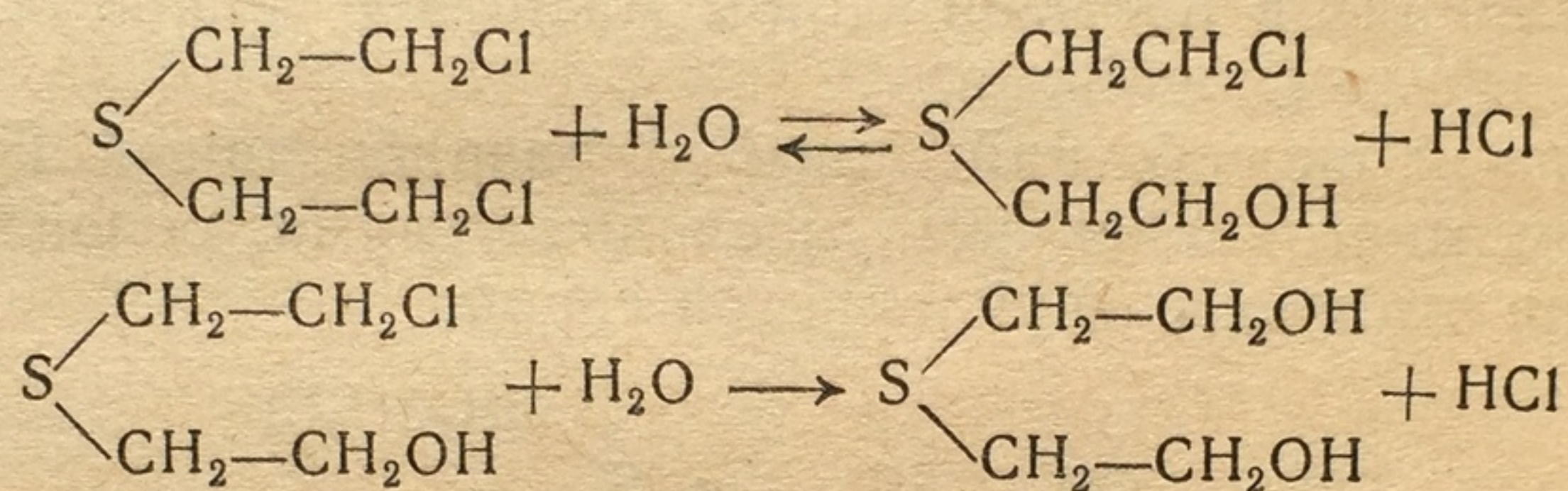
Применяя тиодигликоль, можно получить также  $\beta, \beta'$ -дибромдиэтилсульфид.  $\beta, \beta'$ -Дийоддиэтилсульфид получают действием йодида натрия на дихлордиэтилсульфид.

Приведенным здесь в общем виде способам получения иприта посвящено большое число научных работ и



патентов, но в данном сообщении описание методов получения иприта и их вариантов не приводится.

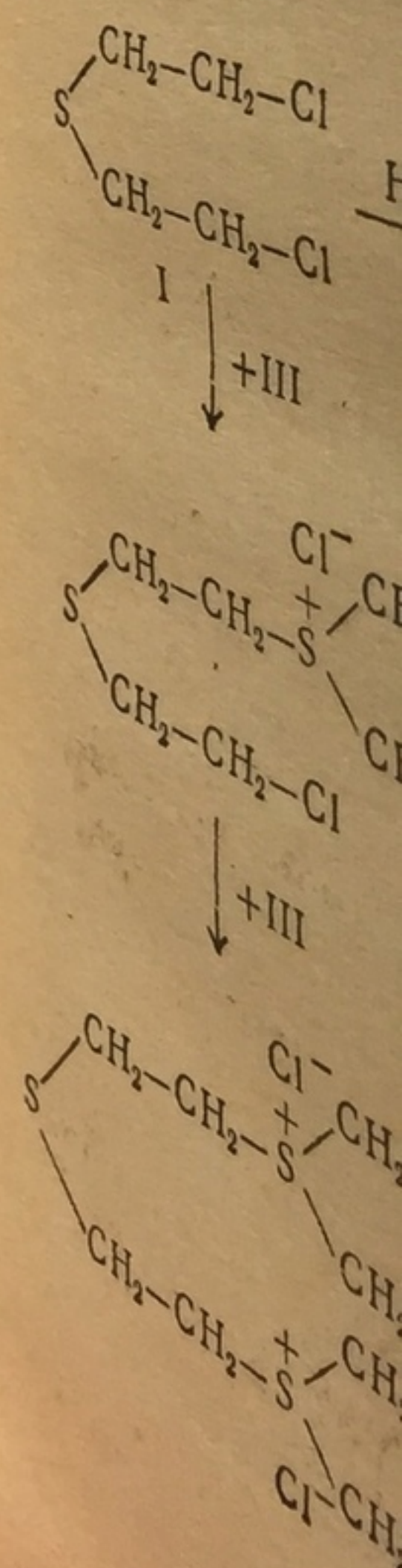
Рассмотрим сначала взаимодействие  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида с водой. Дихлордиэтилсульфид гидролизуется при обычной температуре в нейтральной водной среде через промежуточную ступень образования  $\beta$ -хлор- $\beta'$ -оксидиэтилсульфида в  $\beta, \beta'$ -диоксидиэтилсульфид (тиодигликоль):



Первая ступень реакции гидролиза обратима. Температура воды оказывает существенное влияние на скорость и полноту гидролиза. Кроме того, важно, имеется ли вода в достаточном избытке, способствуют ли примеси, присутствующие в воде, гидролизу или приостанавливают его. Важно также, чтобы достаточное перемешивание обоих несмешивающихся компонентов (воды и дихлордиэтилсульфида) обеспечивало осуществление реакции. Скорости гидролиза, достигнутые в лабораторных условиях с относительно малыми количествами дихлордиэтилсульфида, только с ограничениями можно принять и для больших количеств дихлордиэтилсульфида, с которыми придется иметь дело в случае войны. В процессе уничтожения запасов ОВ после первой и второй мировых войн приходилось снова и снова делать вывод (противоречивый, по-видимому, лабораторным результатам) о том, что дихлордиэтилсульфид мало теряет свою активность при многолетнем пребывании в атмосферных условиях в демонтированных производственных сооружениях и пришедших в негодность баллонах, а следовательно, гидролизуется лишь частично. Даже под влиянием слоя дождевой воды, которая покрывает дихлордиэтилсульфид в частично наполненных сосудах для транспортировки, это ОВ сохраняется в течение ряда лет. При рассмотрении литературных дан-

Токсичн  
ных, согласно кот  
гидролиза при 20  
60 мин, следует  
но обеспечивало  
нентов реакции;  
лишь для той час  
тически растворе  
следователями  
1941 г., указывает  
По данным П  
фида протекает  
ческого иона сул

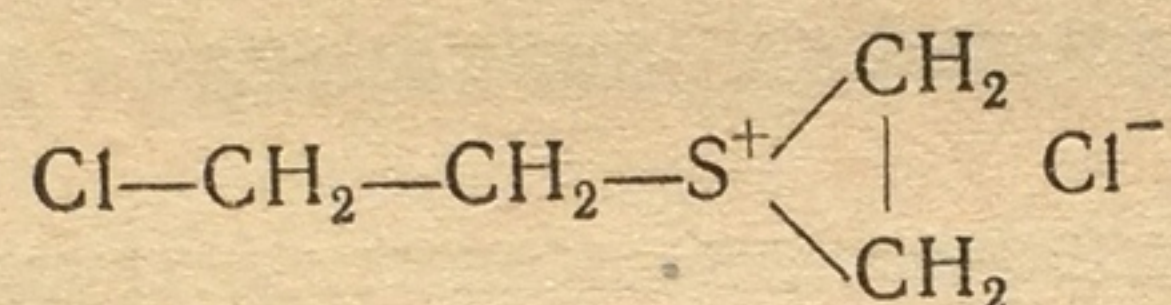
Учитывая темпе  
ионов при физио  
ман, Фрутон и  
установили для  
схему гидролиза



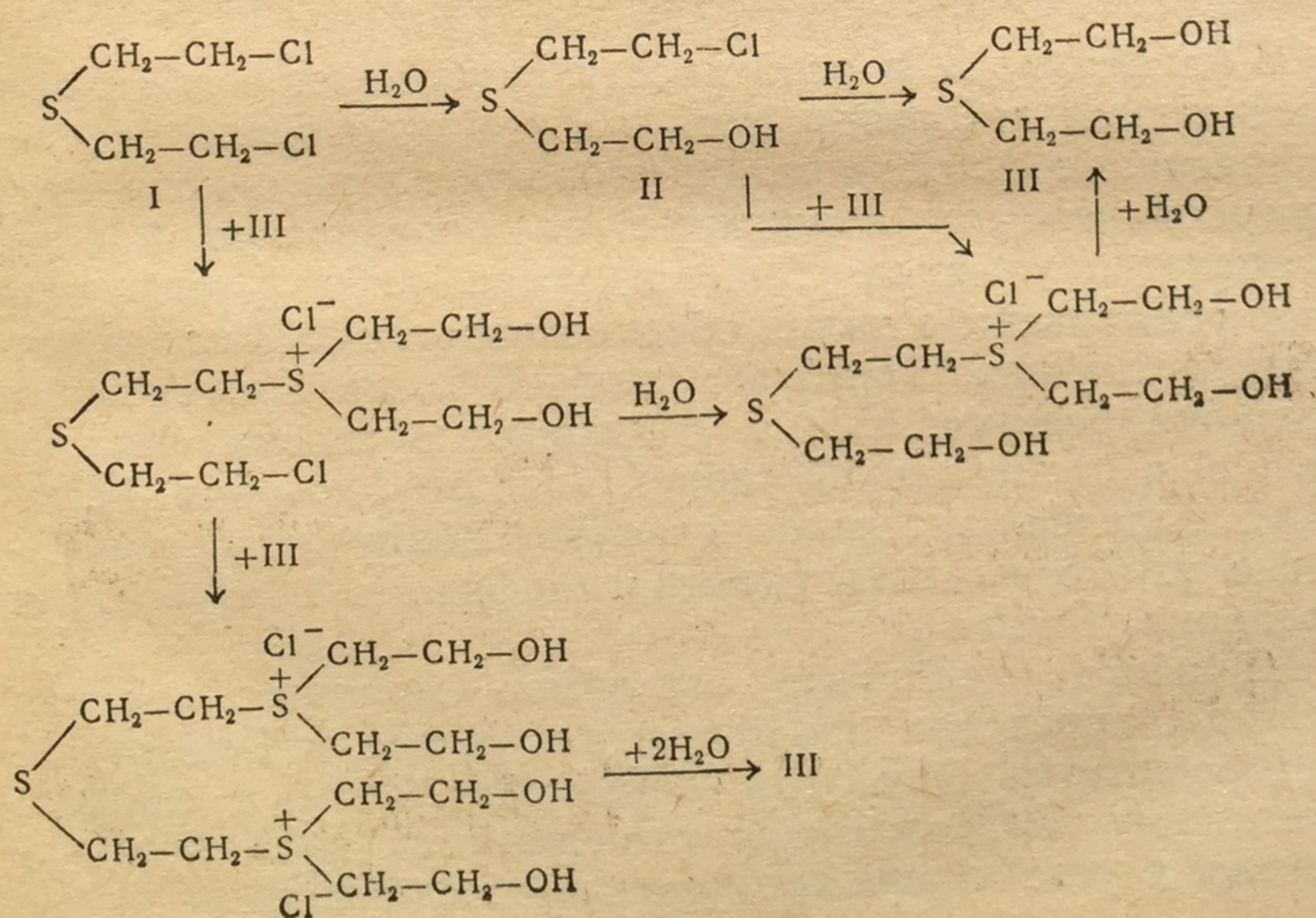


ных, согласно которым дихлордиэтилсульфид вследствие гидролиза при 20° терял свою активность на 85% через 60 мин, следует учитывать, что в лабораториях постоянно обеспечивалось интенсивное перемешивание компонентов реакции; кроме того, эти данные действительны лишь для той части дихлордиэтилсульфида, которая фактически растворена в воде. Прайс наряду с другими исследователями на основе работ, проведенных им в 1941 г., указывает на крайне медленный гидролиз иприта.

По данным Прайса, гидролиз  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида протекает с образованием промежуточного циклического иона сульфония:

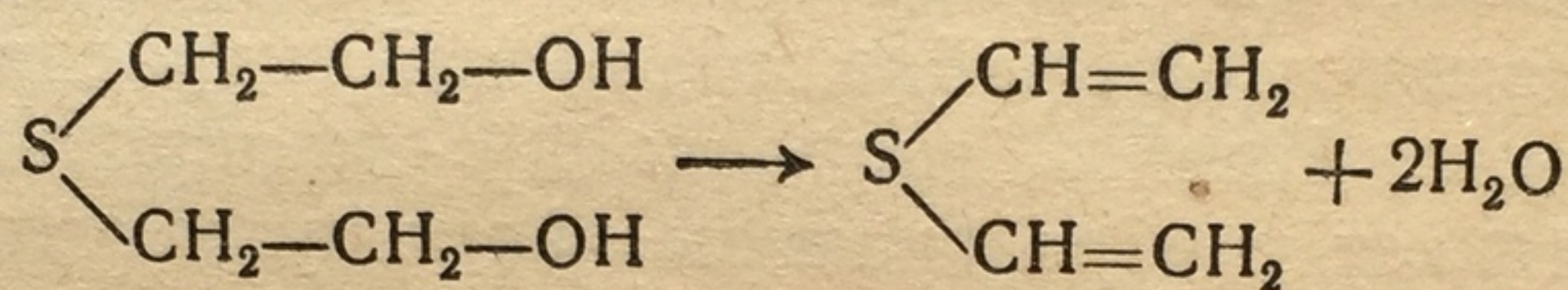


Учитывая температуру и концентрацию водородных ионов при физиологическом воздействии вещества, Бергман, Фрутон и Штейн во время второй мировой войны установили для  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида следующую схему гидролиза:



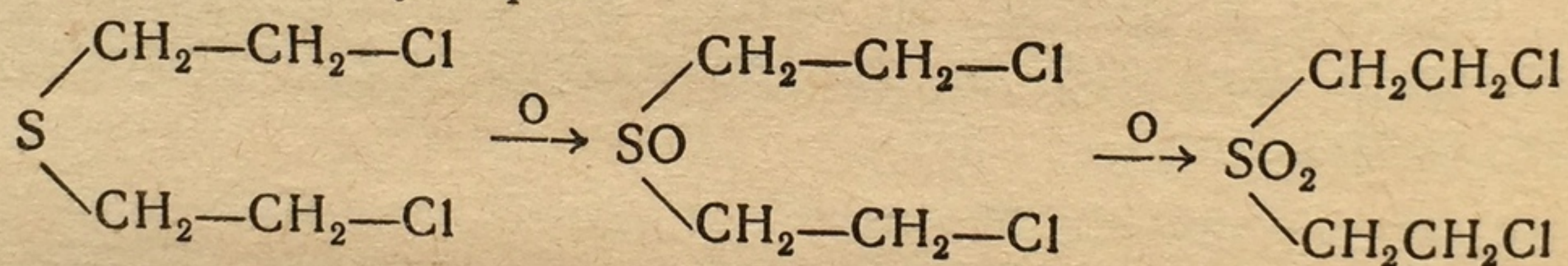


При обработке дихлордиэтилсульфида щелочными растворами гидролиз протекает с большей скоростью (при соблюдении указанных выше условий) и приводит к образованию тиодигликоля с количественным выходом. Если гидролиз протекает при действии водных или даже спиртовых щелочей при нагревании (примерно до температуры кипения), то он приводит к образованию дивинилсульфида:



Следует привести некоторые сведения о действии на  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид окислителей и восстановителей.

Как всякий тиоэфир, дихлордиэтилсульфид действием обычных окислителей (перекись водорода, перманганат калия, хромовая кислота, азотная кислота, двуокись селена и т. д.) можно перевести через соответствующий сульфоксид в сульфон:



Сульфоксид и в особенности сульфон еще обладают токсическим действием, хотя и в незначительной мере по сравнению с сульфидом. Некоторые из этих окислителей применялись для аналитического определения  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида. Так, например, 0,003%-ный раствор перманганата калия обесцвечивается 0,13 мг дихлордиэтилсульфида. Наиболее важной в этом отношении является реакция иприта с двуокисью селена (растворенной в разбавленной серной кислоте), которая благодаря выделению селена позволяет обнаружить присутствие уже 5 мг дихлордиэтилсульфида в 1 м<sup>3</sup> воздуха (реакция Яблика).

Сильные окислители, например дымящая азотная кислота, переводят дихлордиэтилсульфид в  $\beta$ -хлорэтансульфо кислоту. С хлором, бромом и йодом, а также с треххлористым йодом при температурах ниже 0° получаются неустойчивые продукты присоединения.

При действии разбавленных сульфоксидов, хотя и в незначительной степени, имеющих способность обезвреживать хлордиэтилсульфид в настоящее время целесообразно применение хлорной кислоты иприта.

В любом случае в настоящее время ввиду высокой скорости реакции иприта с хлордиэтилсульфидом в виде перемешивания в тесное сопло много часовую ноту дегазации аналитическим методом.

Сухая хлорная кислота, в частности его образует сульфоксид хлоральдегида. При действии хлора на хлордиэтилсульфид в водном растворе образуются различные продукты при действии хлора.

За последние годы в области хлорной кислоты и хлордиэтилсульфида с хлором и хлордиэтилсульфидом.



При действии хлора на дихлордиэтилсульфид образуются различные хлорированные диалкилсульфиды и сульфоксиды, которые обладают физиологическим действием, хотя и в более слабой мере.

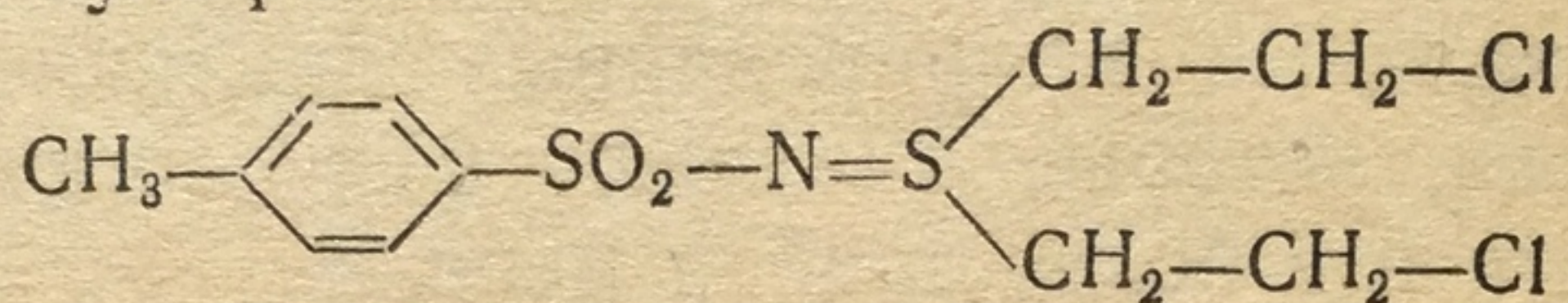
Было основательно изучено действие хлорной извести, имеющей важное значение для дегазации  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида. Не подлежит сомнению, что еще и в настоящее время применение хлорной извести для обезвреживания  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида наиболее целесообразно в экономическом отношении. Употребление хлорной извести и других гипохлоритов для дегазации иприта описано в большом количестве инструкций. В любом случае важно применять избыток по возможности высококонцентрированного раствора хлорной извести в виде водной суспензии. Необходимо энергичное перемешивание, чтобы зараженные предметы приходили в тесное соприкосновение с дегазирующей смесью. После многочасового воздействия дегазирующих средств полноту дегазации оценивают при помощи характерных аналитических реакций.

Сухая хлорная известь чрезвычайно бурно, часто со вспышкой, взаимодействует с дихлордиэтилсульфидом, частично его окисляя и частично хлорируя. При реакции образуется большое количество продуктов, прежде всего сульфоксиды различной степени хлорирования, а также хлораль, хлороформ, соляная кислота и двуокись углерода. При менее энергичной реакции хлорной извести в водном растворе или в виде суспензии, кроме продуктов хлорирования и окисления, образуются еще различные продукты гидролиза. Реакции, происходящие при действии хлорной извести, и образующиеся при этом продукты изучены еще не полностью.

За последние двадцать лет большое значение для дегазации  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида (и других ОВ) приобрели хлорамины. По сравнению с комплексным действием хлорной извести более простой и важной для практической дегазации является реакция дихлордиэтилсульфида с натриевой солью толуолсульфохлорамида (хлорамин Т). В этом случае двухвалентная сера дихлордиэтилсульфида окисляется до четырехвалентной и



образуется сульфинилимин:

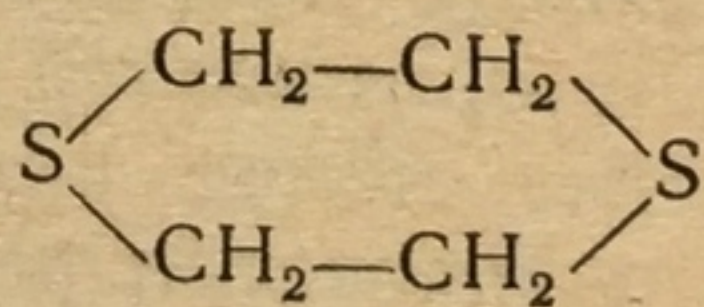


По данным Адкинса, хлорамины хлорируют и окисляют  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид; при этом образуются, например,  $\alpha, \beta, \beta'$ -трихлордиэтилсульфид и  $\alpha, \beta, \beta'$ -трихлордиэтилсульфоксид.

В США во время второй мировой войны было разработано средство дегазации для армии, пригодное прежде всего для дегазации приборов и автомашин. Эта дегазационная смесь содержала олеат калия в тетра-хлорэтилене; незадолго до употребления к ней добавлялся хлорамин. Приготовленные таким образом смеси пригодны как для дегазации иприта и люизита, так и для дегазации хлорацетофенона. После добавки определенных видов воска этой смесью можно дегазировать также азотный аналог иприта.

В настоящее время известны многочисленные N-галогидированные амины, пригодные для дегазации дихлордиэтилсульфида (и других ОВ). Однако галоидамины, хотя и оказывают часто лучшее дегазирующее действие и удобны в употреблении, обладая большей устойчивостью при долголетнем хранении, не могут пока заменить хлорной извести и родственных ей соединений. Это объясняется преимущественно причинами экономического характера и связано с вопросами доступности сырья, так как в случае применения ОВ понадобились бы тысячи тонн такого рода средств дегазации.

Другой реакцией, пригодной для дегазации и обнаружения дихлордиэтилсульфида, может служить реакция с сульфидом натрия или калия. В качестве одного из продуктов реакции образуется диэтилендисульфид (ди-тиан)



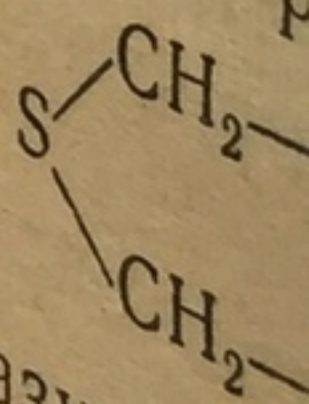
Это соединение, плавящееся при  $112^\circ$  и кипящее при  $115,6^\circ$  (60 мм рт. ст.), не токсично; оно окисляется перекисью водорода до соответствующего сульфона. Эту

реакцию обм  
бораторной  
нению с на  
лочные суль  
Во время

трудники на  
более подхо  
диэтилсульф  
этого соедин  
испытал в к  
вины. Однак  
вает быстро  
кислом раст  
ные Караше  
зации кожи  
из моногидр  
вичного фос

Как уже  
зует с трехх  
если при эт  
треххлорист  
пригодное д  
щего строен

Йодистый в  
раактерную р



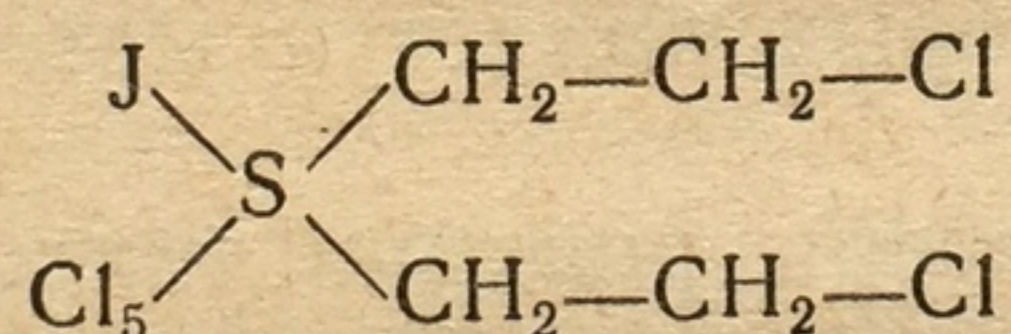
Образующий  
влияет собой  
зовал эту р  
определения  
Спиртоты  
реагирует с



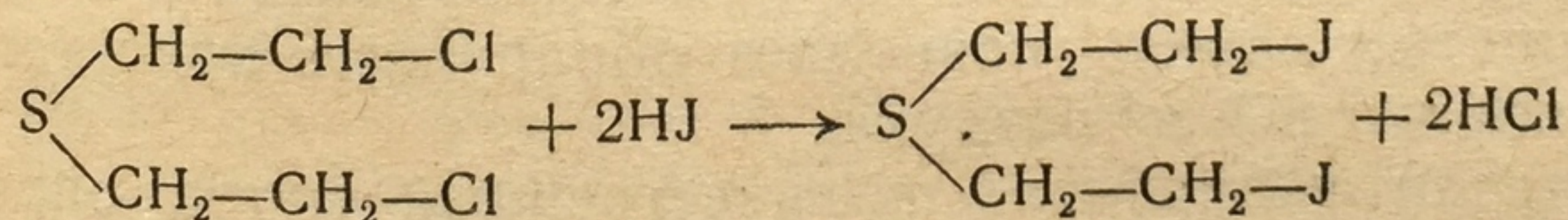
реакцию обмена используют в специальных случаях лабораторной практики. Само собой разумеется, по сравнению с названными выше средствами дегазации щелочные сульфиды имеют лишь ограниченное значение.

Во время последней войны в США Фьюзон и его сотрудники нашли, что тиосалицилат натрия является наиболее подходящим средством для дегазации  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида; однако подробных данных о действии этого соединения до сих пор не сообщалось. Бартлет испытал в качестве средства дегазации перекись мочевины. Однако, как показали исследования, она оказывает быстрое дегазирующее действие только в сильно кислом растворе. Опыты подобного рода, осуществленные Карашем, привели к открытию средства для дегазации кожи в виде порошка или таблеток; оно состоит из моногидрата пербората натрия и моногидрата первичного фосфата натрия (50:50).

Как уже упоминалось, дихлордиэтилсульфид образует с треххлористым йодом продукт присоединения; если при этом имеется свободный хлор или избыток треххлористого йода, то получается кристаллическое, пригодное для аналитических целей соединение следующего строения:

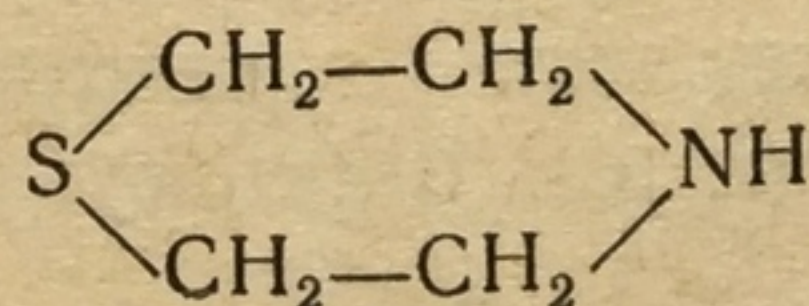


Йодистый водород дает с дихлордиэтилсульфидом характерную реакцию



Образующийся при этом диоддиэтилсульфид представляет собой кристаллическое вещество. Гриньяр использовал эту реакцию в качестве аналитического метода определения дихлордиэтилсульфида.

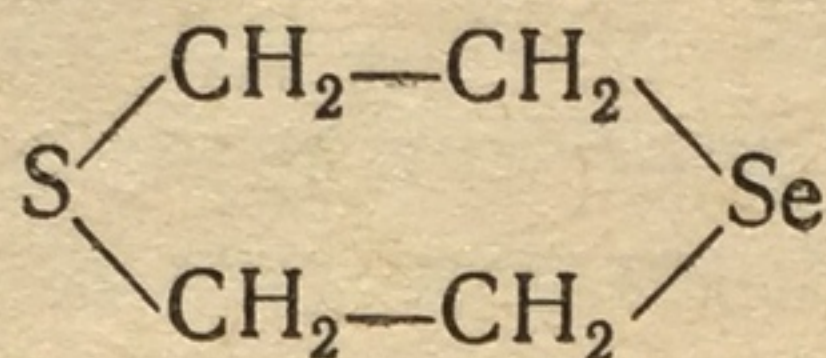
Спиртовой раствор аммиака под давлением и при  $60^\circ$  реагирует с дихлордиэтилсульфидом, образуя 1,4-тиазан





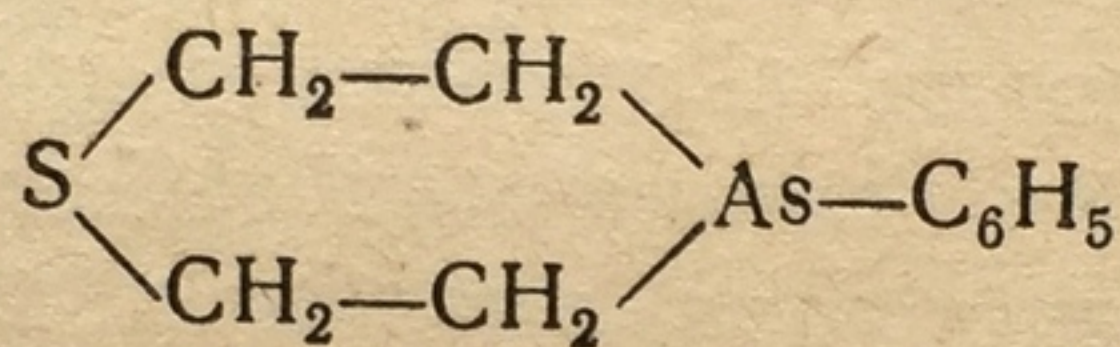
По тому же принципу без давления реагируют алифатические и ароматические первичные амины.

Реакция дихлордиэтилсульфида с селенидом натрия также приводит к образованию замкнутого кольца



1,4-Селенотиан плавится при  $107^\circ$ ; он родствен ди-тиану.

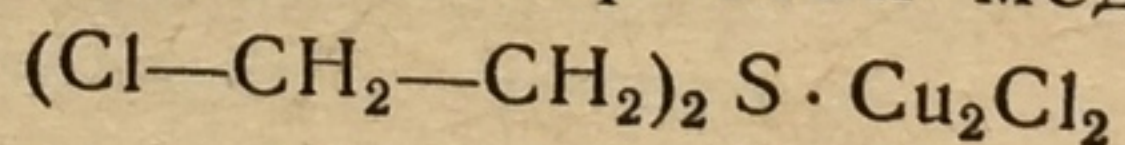
В заключение следует упомянуть о фенилтиоарсине, образующемся при реакции иприта с фенилмагниарсином



Дихлордиэтилсульфид так же, как и другие многочисленные органические соединения серы, реагирует с солями тяжелых металлов. Следует упомянуть продукты присоединения хлоридов меди, ртути, золота, платины, а также цинка и титана. На этих реакциях основываются некоторые аналитические методы определения иприта, важнейшим из которых является метод с хлоридом золота (II).

По данным Шротера, реакция дихлордиэтилсульфида с хлоридом золота, характеризующаяся образованием желтоватого осадка, а при высоких концентрациях дихлордиэтилсульфида — появлением красновато-желтых маслянистых капель, позволяет обнаружить присутствие 10 мг иприта в 1 м<sup>3</sup> воздуха.

Холлели разработал количественный метод определения дихлордиэтилсульфида, основывающийся на образовании двойной соли с хлористой медью (I):



Образование окрашенных продуктов присоединения лежит в основе определения дихлордиэтилсульфида индикаторной бумажкой, пропитанной йоднатрийплатинитом, которая в зависимости от концентрации дихлордиэтилсульфида приобретает окраску от красноватой до фиолетовой.



При пропускании воздуха, содержащего дихлордиэтилсульфид, через раствор двойной соли йодистого калия и йодной ртути выделяется желтовато-белый осадок. Буруиана разработал на основании этой реакции количественный метод определения дихлордиэтилсульфида.

Реакции  $\beta, \beta'$ -дибромдиэтилсульфида и  $\beta, \beta'$ -дийоддиэтилсульфида не требуют особого рассмотрения, так как они в значительной степени аналогичны реакциям  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида.

#### V. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ $\beta, \beta'$ -ДИХЛОРДИЭТИЛСУЛЬФИДА

$\beta, \beta'$ -Дихлордиэтилсульфид действует главным образом как кожный яд, однако его действие на глаза и на органы дыхания не менее опасно. Применение этого ОВ заставляет прибегнуть к радикальным мерам защиты. Находиться на местности, зараженной дихлордиэтилсульфидом, можно лишь в специальной защитной одежде, защищающей всю поверхность тела.

Рассмотрим действие иприта на кожу. Попадание ОВ сначала не обнаруживается ни по каким ощутимым признакам, как, например, жжение или зуд соответствующих участков кожи. Даже после полного всасывания ОВ, для которого требуется примерно 20 мин, не ощущается еще никаких симптомов. Лишь после скрытого периода, продолжающегося от 2 до 6 час, появляются опухоль и покраснение кожи. Следовательно, ОВ сначала почти не поражает эпидермис, а действует лишь на кожу как яд, поражающий клетки и капилляры. Образуются большие пузыри, которые приводят к полному отторжению эпидермиса и собственно кожи. Вследствие некроза эпидермиса появляются хронические нагноения, так как омертвевшая ткань становится питательной средой для микробов всех видов. Лечение таких поражений кожи требует длительного времени. Если  $60 \text{ мг/кг}$  дихлордиэтилсульфида проникают через поверхность тела по меньшей мере в течение 1 час и при этом не принимается никаких мер по дегазации, то смерть наступает примерно через 3 дня. При действии  $600 \text{ мг/кг}$  через



кожу без принятия защитных мер смерть наступает уже через несколько часов.

При действии на глаза дихлордиэтилсульфид (даже в незначительных количествах) вызывает воспаление в передних отделах глаза (в противоположность фосгену, поражающему лишь при больших концентрациях задние отделы глаза).

После короткого скрытого периода возникает слезотечение и светобоязнь, а также развиваются острый гнойный конъюнктивит, воспаление роговицы и сильное изъязвление. Некрозы конъюнктивы при надлежащем лечении заживают через 4—5 недель, однако известное раздражение глаз (светобоязнь, слезотечение, ощущение инородного тела) часто сохраняется в течение нескольких месяцев.

При действии дихлордиэтилсульфида на органы дыхания появляются воспалительные экссудаты, кровотечения в дыхательных путях, некрозы эпителия, образование гнойных и гангренозных очагов. В процессе гнойного расплавления может возникнуть острая интерстициальная эмфизема.

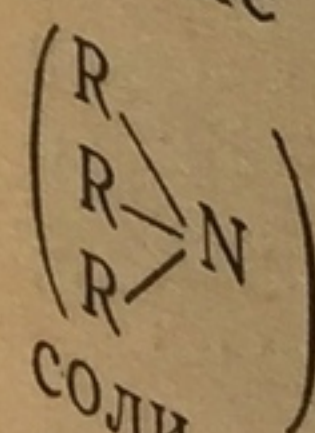
Общее действие дихлордиэтилсульфида проявляется в нарушении кровообращения, токсических почечных, желудочно-кишечных и мозговых кровотечениях. Изменяется картина крови — число эритроцитов уменьшается, число лейкоцитов значительно увеличивается.

Общее состояние отравленного ипритом в сильной степени зависит от количества действовавшего яда. В очень легких случаях, кроме симптомов, связанных с кожным действием, отмечается сухость в горле и хрипоты. Эти явления в течение нескольких дней могут усиливаться, слизистые полости носа и глотки набухают, затрудняется глотание и появляются боли за грудиной. Даже в таких случаях велика опасность вторичной инфекции легких со смертельным исходом. В серьезных случаях общее состояние больного тяжелое, он апатичен, однако сохраняет ясное (часто даже обостренное) сознание. Если при помощи терапевтических средств и удастся ликвидировать симптомы тяжелого отравления, то для полного выздоровления требуются еще многие месяцы, а иногда и годы.

Механизм  
выяснен ли  
речь идет  
да на клет  
гидролиза,  
средственн  
вызывают  
риканский  
гает непос  
с белками  
обмена вещ  
пами таки  
ниям, при  
жизненнов  
дихлордиэ  
сыворотки.  
исследовал  
назу, а Г  
липазу. Та  
соответств  
этилсульф

ТОК

Откры  
алкильны  
числа зам  
вичные



соли ам  
ствие су  
трехвале  
можно с  
пример,  
Образов



Механизм этого многообразного действия до сих пор выяснен лишь в общих чертах. По данным Флори, здесь речь идет о токсическом действии дихлордиэтилсульфида на клетки вследствие внутриклеточного кислотного гидролиза, который ведет к необратимому некрозу непосредственно пораженных клеток, а продукты гидролиза вызывают длительные поражения соседних клеток. Американский исследователь Аллен, напротив, предполагает непосредственную реакцию дихлордиэтилсульфида с белками клетки или с жизненно важными продуктами обмена веществ клетки (например, реакция с аминокруппами таких веществ). Согласно новейшим исследованиям, при действии дихлордиэтилсульфида нарушаются жизненно важные ферментативные процессы. Так,  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид ингибирует, например, пептидазы сыворотки. Во время второй мировой войны Кори исследовал действие дихлордиэтилсульфида на гексокиназу, а Геллерманн — на сукцинилдегидрогеназу и на липазу. Такое энзимологическое объяснение лучше всего соответствует многообразному действию  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида.

## ТОКСИЧНЫЕ АЛИФАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ

### I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Открытые Вюрцем алифатические амины являются алкильными производными аммиака. В зависимости от числа замещенных водородных атомов различают первичные ( $R-NH_2$ ), вторичные  $\left( \begin{smallmatrix} R \\ R \end{smallmatrix} \right> NH$  и третичные

$\left( \begin{smallmatrix} R \\ R \\ R \end{smallmatrix} \right> N$  амины. Известны полностью алкилированные соли аммония, образование которых возможно вследствие существования необобщенной пары электронов трехвалентного атома азота. Эти алкиламмониевые соли можно сравнить с другими ониевыми соединениями (например, с оксониевыми и сульфониевыми соединениями). Образование солей аммония может происходить также



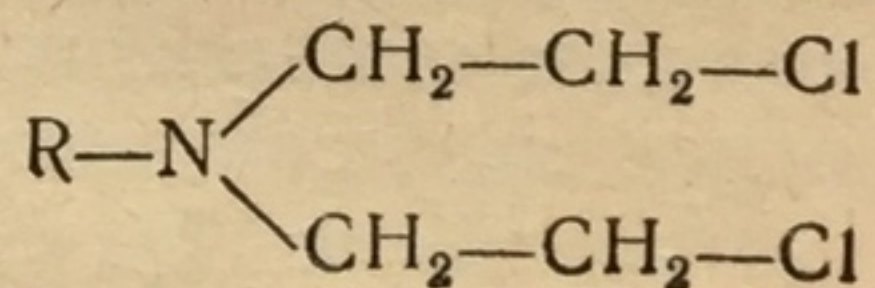
внутримолекулярным путем, как это имеет место при образовании бетаинов.

Алифатические амины так же, как и ароматические, имеют большое значение в химии, биологии и технике. Аминогруппу в различных вариантах содержат важнейшие красители, фармацевтические препараты, а также жизненноважные природные вещества, например сложные по своей структуре белки, глюкозамины, липопротейды или относительно простой по своему строению спермин, определяющий запах семенной жидкости. Низкомолекулярные амины, образующиеся в результате деятельности как растительных, так и животных макро- и микроорганизмов, объединяют под названием биогенных аминов. Они имеют большое значение в жизненных процессах, которые, правда, детально еще не выяснены. Известно, что в растительном мире эти амины, например, играют роль в первой стадии при синтезе алкалоидов, а в животном организме низшие амины являются первичными продуктами синтезов витаминов и протеинов. Известно, что продукты гниения и разложения, например трупные яды (птомаины), путресцин и кадаверин, также являются низкомолекулярными аминами. Универсальное значение алифатических аминов становится особенно ясным на примере биогенных аминов типа ацетилхолина и адреналина. Значительна также роль фармакологической активности простых алифатических аминов в отношении их действия на сердце и кровообращение.

Рассмотрение аминоспиртов и получаемых из них галоидированных аминов приводит к почти необозримому множеству важных соединений, являющихся связующими звеньями между многими классами химических соединений.

В рамках данного исследования особенно интересна группа галоидированных алифатических аминов, играющих определенную роль как в биологии и фармакологии, так и в химии и технике (азотные аналоги иприта).

Группу азотных аналогов иприта можно представить основной формулой



следовател  
аминах, в  
быть при  
ной групп  
иприта, на  
ляются N-  
в первую  
трихлортр  
к примене  
ным спец  
амин в на  
наиболее  
качестве  
нии на три  
Другие ди  
тори).

Назван  
что этот  
группы и  
К тому ж  
иприт, яв  
ниях анал  
В лите  
так как д  
человека  
рую вызы

Иссле  
Маккомб  
синтезир  
лоидалки  
с сотруд  
триэтила  
зиологич  
ретическ  
в качест  
в США



следовательно, речь идет о третичных галоидсодержащих аминах, в частности  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламинах (R может быть при этом арильной, алкильной или галоидалкильной группой). Соединениями группы азотных аналогов иприта, наиболее часто описываемыми в литературе, являются N-метил- $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламин (разработанный в первую очередь в Западной Европе и США) и  $\beta, \beta', \beta''$ -трихлортриэтиламин (исследованный и подготовленный к применению немцами). Согласно опубликованным данным специальной литературы,  $\beta, \beta', \beta''$ -трихлортриэтиламин в настоящее время является в военном отношении наиболее интересным соединением для применения в качестве стойкого ОВ. Поэтому в данном сообщении на трихлортриэтиламин обращено особое внимание. Другие дигалоидэтиламины приведены в табл. 1 (Сартори).

Название «азотные аналоги иприта» объясняется тем, что этот тип соединений содержит галоидалкильные группы и по строению напоминает дихлордиэтилсульфид. К тому же азотные аналоги иприта так же, как и сам иприт, являются кожными ядами и во многих отношениях аналогичны.

В литературе еще встречается название лучевые яды, так как действие азотных аналогов иприта на организм человека дает картину болезни, аналогичную той, которую вызывает действие ионизирующих излучений.

## II. К ИСТОРИИ ВОПРОСА

Исследовательскую работу в этой области начали Маккомби и Пурди, а также Уорд, которые в 1935 г. синтезировали  $\beta, \beta', \beta''$ -трихлортриэтиламин и другие галоидалкиламины. Эти авторы, а также Альфен и Молер с сотрудниками изучали прежде всего свойства трихлортриэтиламина. Предтеченский первым описал его физиологическое действие, а Власопоулос дал первое теоретическое обоснование эффективности этого соединения в качестве ОВ. В то время как в Западной Европе и в США в качестве ОВ расценивался главным образом



Таблица 1

Третичные  $\beta, \beta'$ -дигалоиддиалкиламины  $R-N \begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$ 

№ п/п	R	R'	R''	Т. кип., °C/мм рт. ст.	$n_D$ (°C)	$d_4$ (°C)	Давление паров		Т. пл. гидро- хлорида, °C	Т. пл. пик- рата, °C
							a	b		
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	71/9					110	133
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	85,5/12	1,4653 (25)	1,0861 (23)	9,01892	2868,9	141	100
3	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	96/10	1,4629 (27)	1,05929 (23)	9,01884	2966,7		99
4	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	90/8					216	75
5	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	106,3/9	1,4637 (25)	1,027 (26)	9,28361	3169,8		
6	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	79/2	1,4597 (27)	1,0328 (20)	9,42242	3152,5		
7	<i>втор</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	100/7,5	1,4655 (25)	1,0455 (25)	9,16684	3109,5		
8	<i>трет</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	71—72/2	1,4710 (20)	1,0484 (22)	9,13430	3050,9		
9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	104—106/23	1,4640 (22)					75
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CHClCH <sub>3</sub>	94—94,5/21	1,4622 (17)					122—123
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl							
12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	COCH <sub>2</sub> Cl	110—112/0,8	1,5010 (18)				66	59
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CHClCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CHClCH <sub>3</sub>	82/9	1,4585 (19)					
14	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	80/3						110
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	94/1	1,4925 (25)	1,2093 (25)	9,41621	3393,4		
16	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	116/1,3	1,4936 (17)					
17	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CHClCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CHClCH <sub>3</sub>	117/3						93—94
18	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	145/0,05						117,5
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	122—124/762						
20	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	115/13						
21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	95—97/19						
22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	73—74/25						121



121  
N-метилдихлордиэтиламин, немцы сосредоточили свои исследования на  $\beta, \beta', \beta''$ -трихлортриэтиламине\*.

Ввиду своего военного значения трихлортриэтиламин производился во время второй мировой войны в Германии в промышленных масштабах. В 1945 г. к союзникам перешло около 2000 т этого соединения.

После второй мировой войны Гудмен, Гильмен и их сотрудники указывали на терапевтическое действие азотного аналога иприта. Азотные аналоги иприта в качестве стойких ОВ не потеряли своего значения и в настоящее время.

### III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

95—97/19  
73—74/25  
Третичные  $\beta, \beta'$ -дигалоидалкиламины в чистом виде — бесцветные жидкости, с очень слабым запахом (температура плавления, температура кипения, плотность и т. д. приведены в таблице). Даже технические продукты, имеющие желто-коричневую окраску и слабо ароматический запах, похожий на запах герани (не такой, как люизита), с трудом обнаруживаются по запаху на местности. Эти соединения частично растворяются в воде и устойчивы к гидролизу на протяжении нескольких часов. В полярных растворителях они нестабильны.

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F  
Растворы в ацетоне или эфире, напротив, абсолютно устойчивы — в течение многих дней в них не обнаруживается никаких признаков разложения. Некоторые из них, прежде всего N-арил- $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламины, чувствительны к свету.

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F  
Пожалуй, наиболее важным соединением в ряду азотистых ипритов является  $\beta, \beta', \beta''$ -трихлортриэтиламин. Чистый трихлортриэтиламин плавится при  $-4^\circ$ ; ниже

\* N-метилдихлордиметиламин имеет значение как промежуточный продукт для синтеза долантина (1-метил-4-фенилпиперидин-4-гидрохлорид этилового эфира карбоновой кислоты). Долантин является медикаментом, соединяющим в себе действие атропина, парализующего блуждающий нерв и устраняющего судороги мышц, с болеутоляющим действием морфина (Айслеби, Шауман, 1939).



приведены температуры кипения при пониженном давлении.

Давление, мм рт. ст.	Т. кип., ° С
3	103—105
10	124—125
15	132
722	219 (с разложением)

Удельный вес при 20° 1,2348; показатель преломления 1,4957, молярная рефракция 47·20 (рассчитанная 47·84). Давление паров при 20° значительно менее 0,007 мм рт. ст., летучесть при 20° 70 мг/м³. Трихлортриэтиламин значительно менее летуч, чем дихлордиэтилсульфид.

Трихлортриэтиламин очень хорошо растворяется во многих органических растворителях, а также в маслах и жирах. Он также хорошо растворим в других жидких ОВ, например в хлорпикрине и дихлордиэтилсульфиде. Способность азотного аналога иприта проникать в строительные материалы, например в дерево, кожу, резину и пластмассы, а также в текстильные материалы несколько меньше, чем у иприта, и проникает он медленнее по сравнению с последним. Этот факт имеет важное значение для дегазации, особенно если иметь в виду, что дегазация затрудняется вследствие высокой устойчивости азотного аналога иприта к химическим средствам дегазации.

Физические свойства трихлортриэтиламина и других третичных галоидированных аминов характеризуют азотные аналоги иприта как стойкие ОВ, т. е. вещества, пригодные для заражения местности.

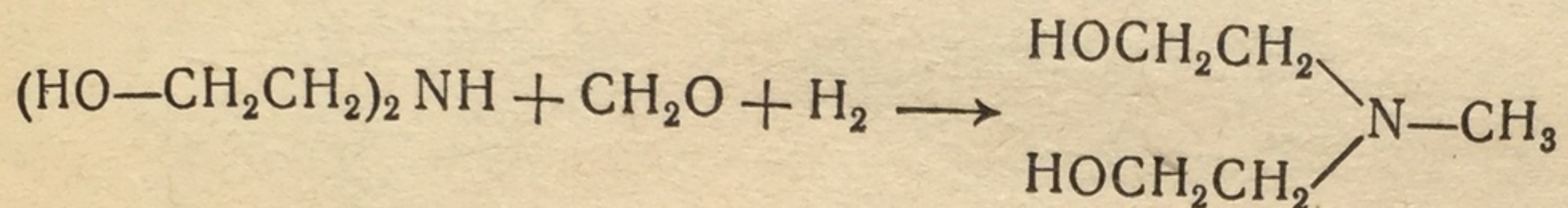
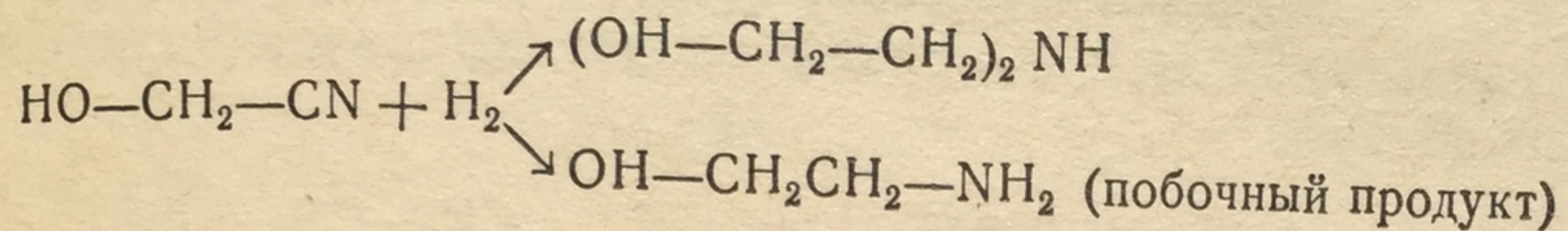
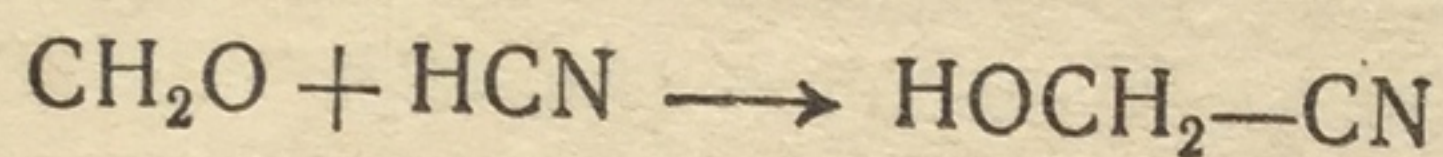
#### IV. ПОЛУЧЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

При всех синтезах разнообразных  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламинов исходят из соответствующих  $\beta, \beta'$ -диоксидиалкиламинов или их хлоргидратов.

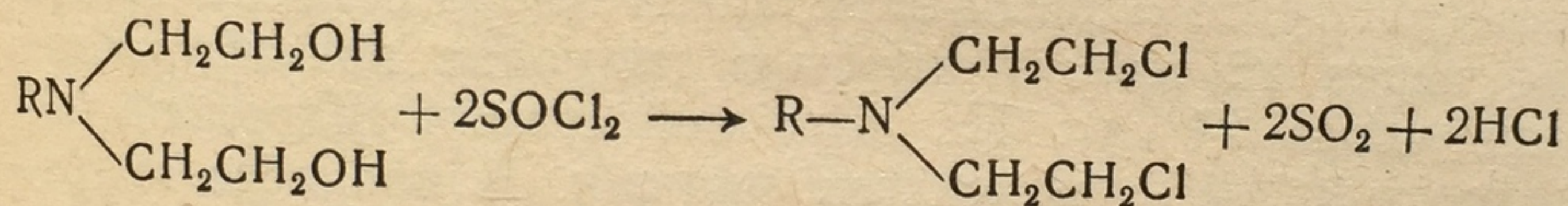
Во время второй мировой войны в США  $\beta, \beta'$ -диоксидиалкиламины получали по способу Лодера и сотрудников, исходя из формальдегида и цианистоводородной



кислоты:

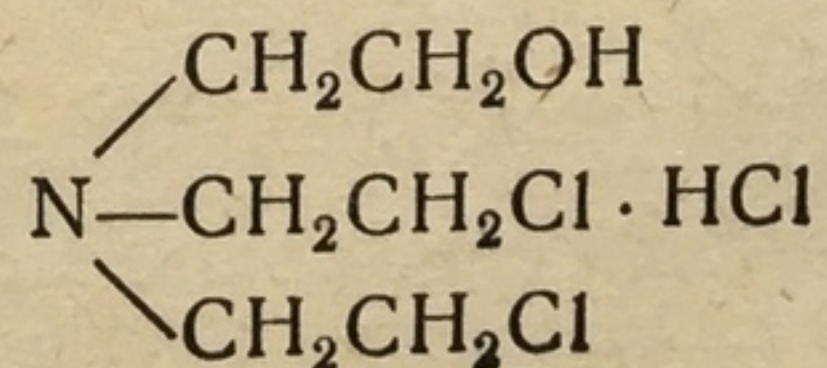


Хлорирование оксисоединения осуществляется тионилхлоридом, треххлористым фосфором, хлорокисью фосфора или пятихлористым фосфором в присутствии или в отсутствие растворителей. Для технических процессов некоторыми преимуществами обладает тионилхлорид вследствие образования летучих продуктов реакции ( $\text{SO}_2$  и  $\text{HCl}$ ):



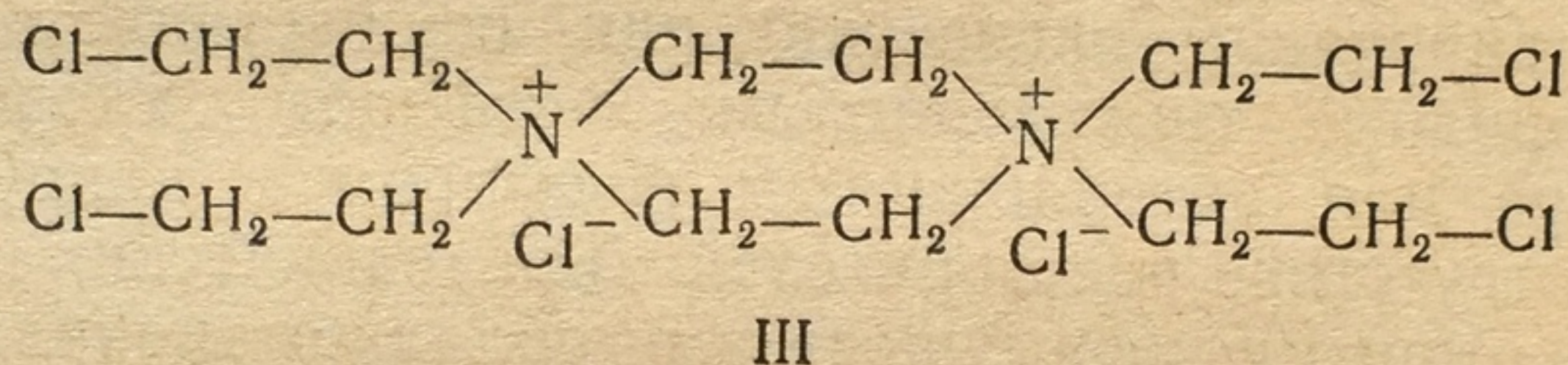
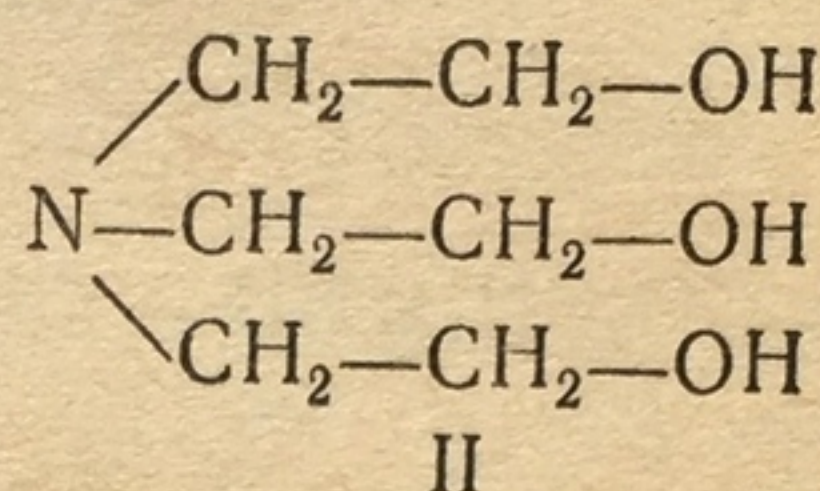
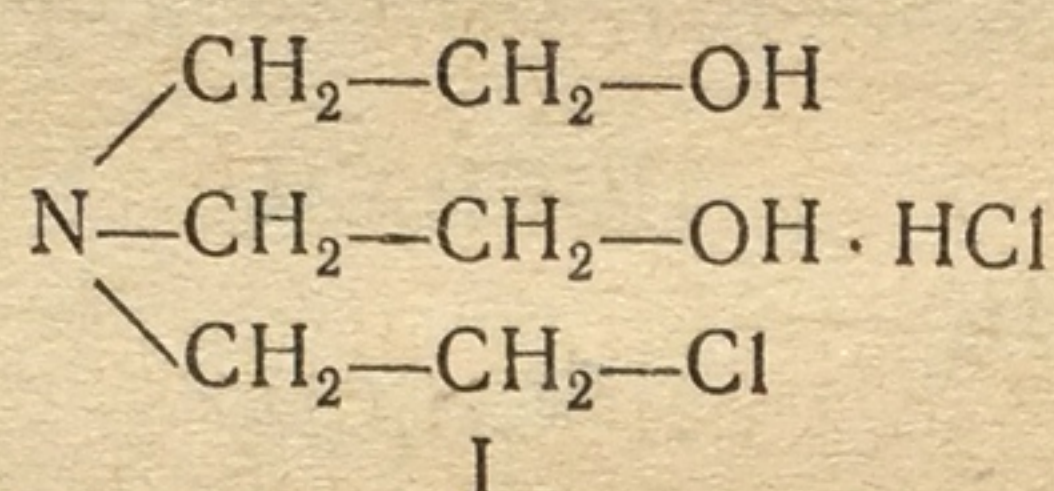
Эта реакция хорошо протекает в кипящем хлороформе или бензоле. Контарди показал, что эту реакцию можно проводить также в отсутствие растворителей. При реакции солянокислого триэтиламина с тионилхлоридом он получил  $\beta, \beta', \beta''$ -трихлортриэтиламин с выходом 90—92%.

Из проведенных Контарди реакций вначале следует рассмотреть реакцию с водой. Растворимость  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламинов и их солей в воде и связанная с этим возможность их применения для отравления питьевой воды явилась причиной широкого изучения гидролиза этого класса соединений.  $\beta, \beta', \beta''$ -Трихлортриэтиламин гидролизуеться при обычной температуре очень медленно. При действии воды в течение 20 час в качестве основного продукта гидролиза образуется  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтил- $\beta''$ -оксиэтиламингидрохлорид

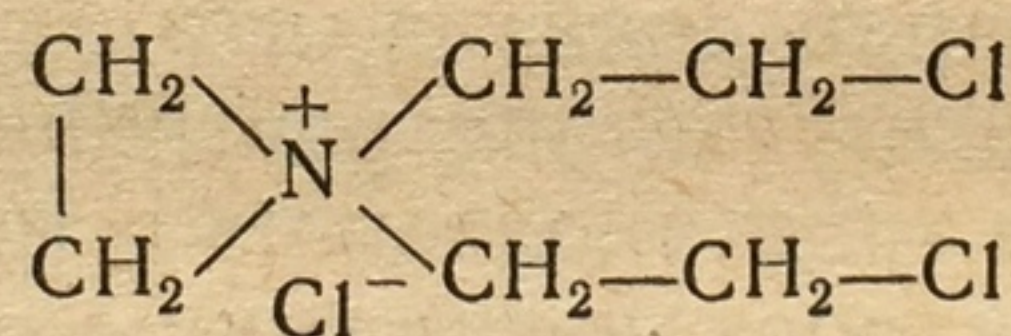




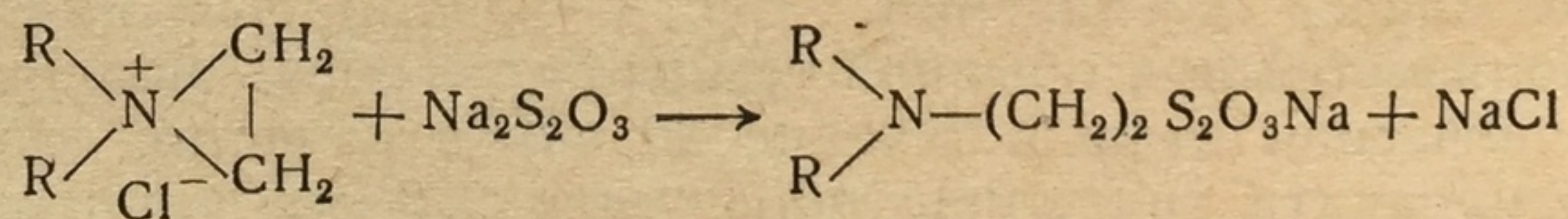
Через 72 час обнаруживаются следующие продукты реакции:  $\beta, \beta'$ -диэтанол- $\beta''$ -хлорэтиламингидрохлорид (I) и  $\beta, \beta', \beta''$ -триокситриэтиламин (II), а также незначительное количество 1,1',4,4'-тетра-2-хлорэтилпиперазиндихлорида\* (III)



Если гидролиз происходит в водном растворе бикарбоната (pH 8), то первый эквивалент хлора освобождается уже через 15 мин; полностью гидролиз заканчивается лишь через 24 час. На конечной стадии гидролиза образуется  $\beta, \beta', \beta''$ -триокситриэтиламин. В процессе гидролиза можно наблюдать образование неустойчивых азиридионионов



Быстрое взаимодействие таких азиридионионов или этилениминионов с тиосульфатом натрия можно использовать для количественного определения азотных аналогов иприта

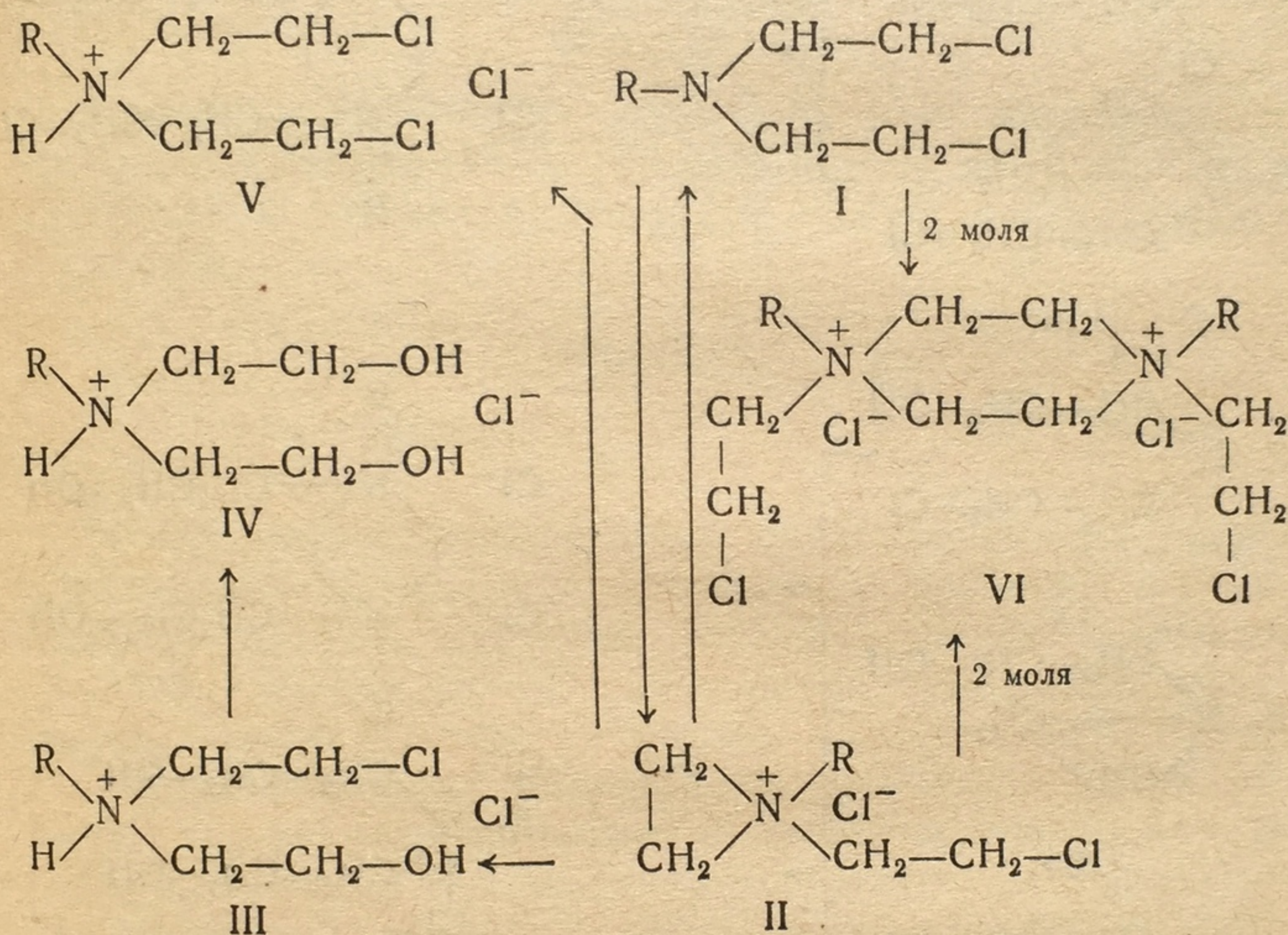


\* Как показали Крейн и Ридон, это производное пиперазина образуется в качестве продукта димеризации при длительном хранении в сухом состоянии или при многочасовом нагревании амина с 98%-ной муравьиной кислотой.



Это определение производят путем смешения азотного аналога иприта с избыточным количеством раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и обратного титрования раствором йода.

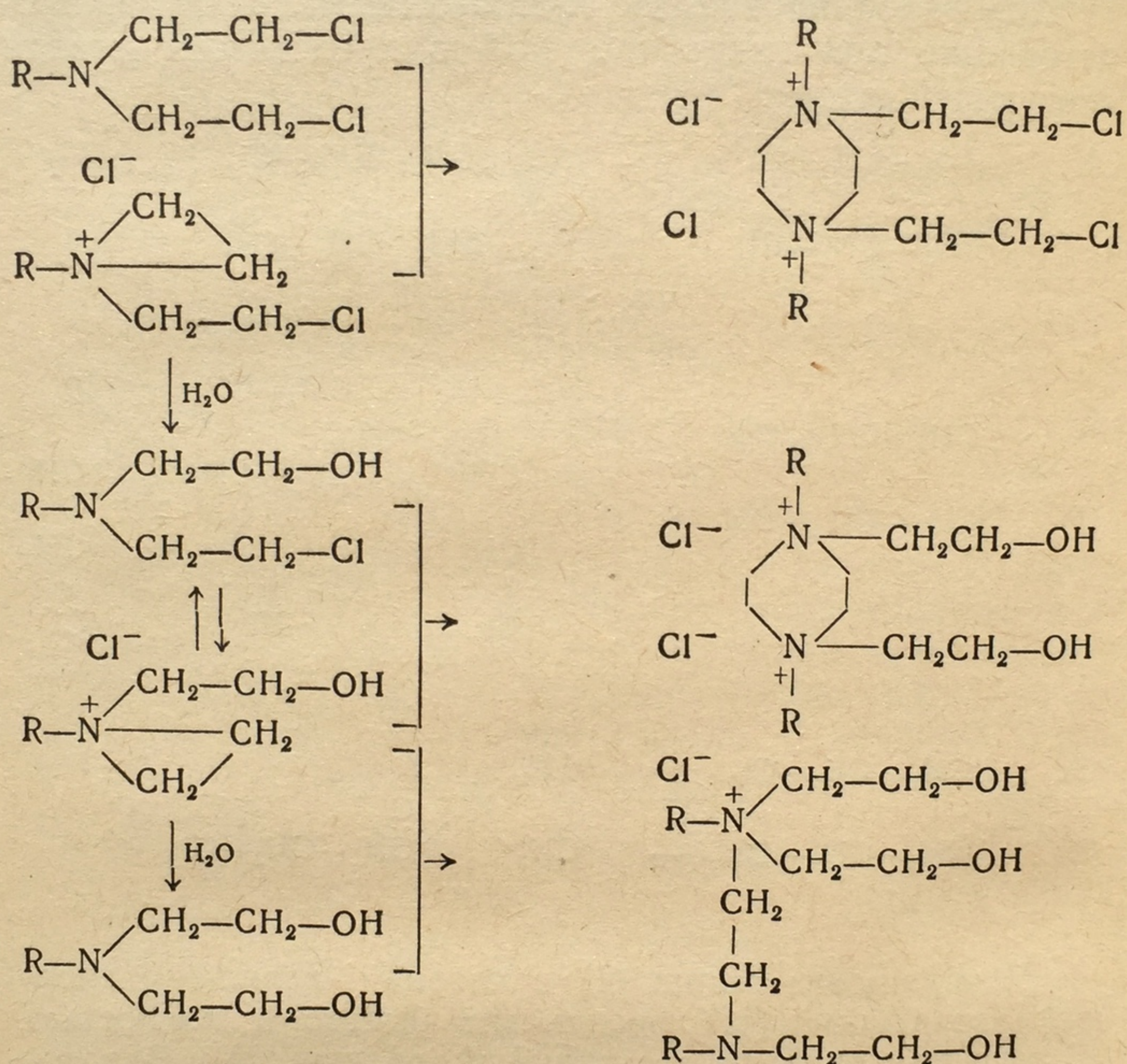
Для галоидированных N-алкиламинов реакции, происходящие при гидролизе, можно представить в виде следующей схемы:



Превращение амина (I) в хлорид 1-алкил-1-(β-хлорэтил)азиридина (II) происходит быстро и полностью. С течением времени последний гидролизуется в β-(хлорэтил)алкиламинэтанолгидрохлорид (III) и затем в N-алкил-β,β'-диоксидиэтилгидрохлорид (IV). В незначительной мере из 1-алкил-1-(β-хлорэтил)азиридина (II) снова образуется исходный амин, однако в виде гидрохлорида (V). Наконец, исходный амин (I) и 1-алкил-1-(β-хлорэтил)азиридин (II) может димеризоваться в 1,4-диалкил-1,4-ди-(β-хлорэтил)пиперазиндихлорид (VI). В водном растворе бикарбоната (pH 8) через 72 час (при 25°) из N-алкил-β,β'-дихлордиэтиламинов образуются соответствующие оксисоединения данных алкиламинов, а также в зависимости от исходной концентрации оксиалкилпиперазиндихлориды. Для этих процессов в буфер-



ном водном растворе следует снова рассмотреть схему гидролиза азотного аналога иприта (Бергман, Коен, Кори и др.):



С целью перевода N-алкилдихлордиэтиламинов в нетоксичные соединения исследовалось действие окислителей и восстановителей.

На третичные галоидалкиламины действуют лишь сильные окислители. Нитрозилсерная кислота не реагирует с трихлортриэтиламином в течение 24 час. Даже перманганат калия в кислой среде медленно реагирует с трихлортриэтиламином. Концентрированная перекись водорода взаимодействует с трихлортриэтиламином лишь при выпаривании. Однако дымящая азотная кислота вызывает глубокие превращения трихлортриэтиламина. Механизм реакции точно неизвестен. Если озони-

рованные  
амины,  
вестного  
единений

В это  
β,β'-дихлор  
надуксус  
N-оксидо

R-N

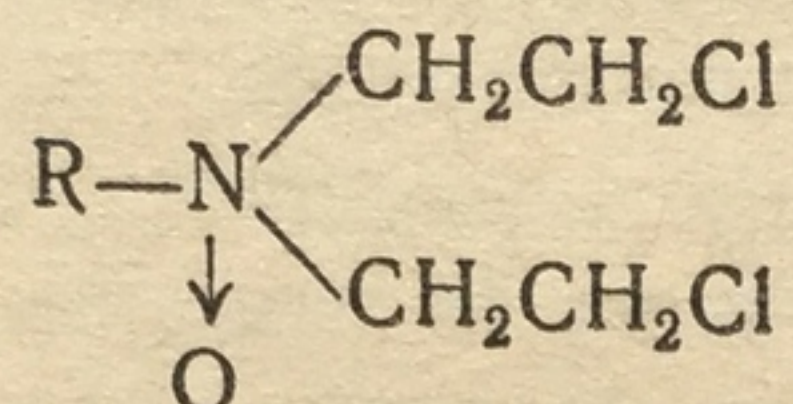
Окисл  
большой  
зованию  
указывае  
тельно  
N-Оксид  
разом, эт  
газации.  
гипохлор  
сложные  
дуктов р  
Если,  
гипохлор  
бикарбо  
соедине

R-

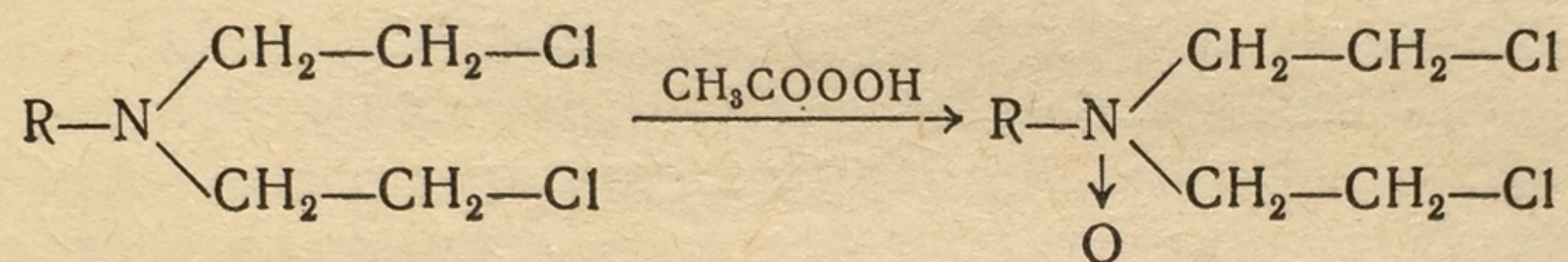
Про  
вращае  
ляется  
При  
пичны



рованный воздух действует на третичные галоидалкиламины, то наряду со смолообразными продуктами неизвестного строения образуются также N-оксиды этих соединений

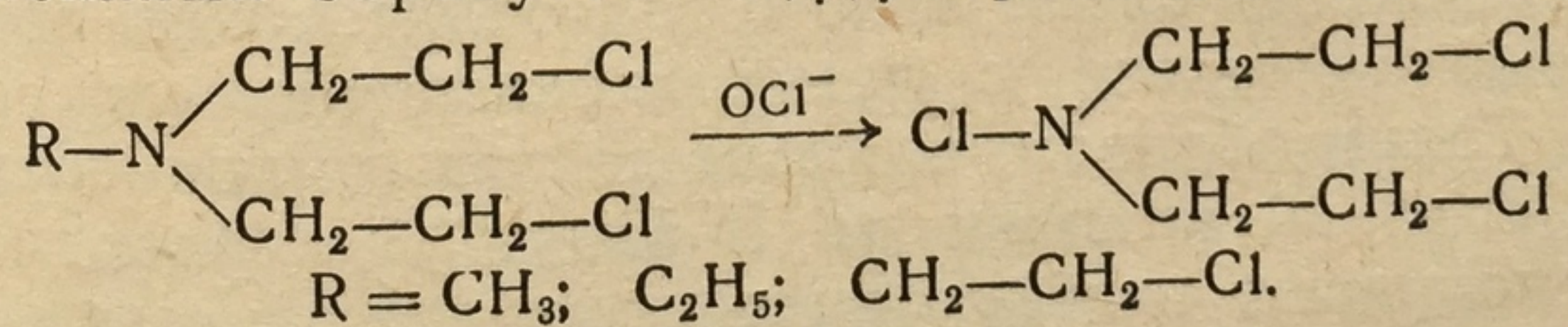


В этой связи следует упомянуть реакцию третичных  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламинов с надкислотами, например с надуксусной кислотой, ведущей также к образованию N-оксидов:



Окисление в щелочной среде протекает со значительно большей скоростью, чем в кислой, и приводит к образованию до 85% оксидов. Высокий выход N-оксидов указывает на то, что их образование происходит значительно быстрее, чем гидролиз хлорэтильных групп. N-Оксиды обладают большой токсичностью. Таким образом, эта реакция не может быть использована для дегазации. Если на N-алкилдихлордиэтиламины действуют гипохлоритами в водном растворе, то происходят очень сложные процессы с образованием многочисленных продуктов реакции.

Если, например, реакцию рассматриваемого амина с гипохлоритом натрия проводить в буферном растворе бикарбоната натрия (при pH 8), то наряду с другими соединениями образуется N,  $\beta, \beta'$ -трихлордиэтиламин

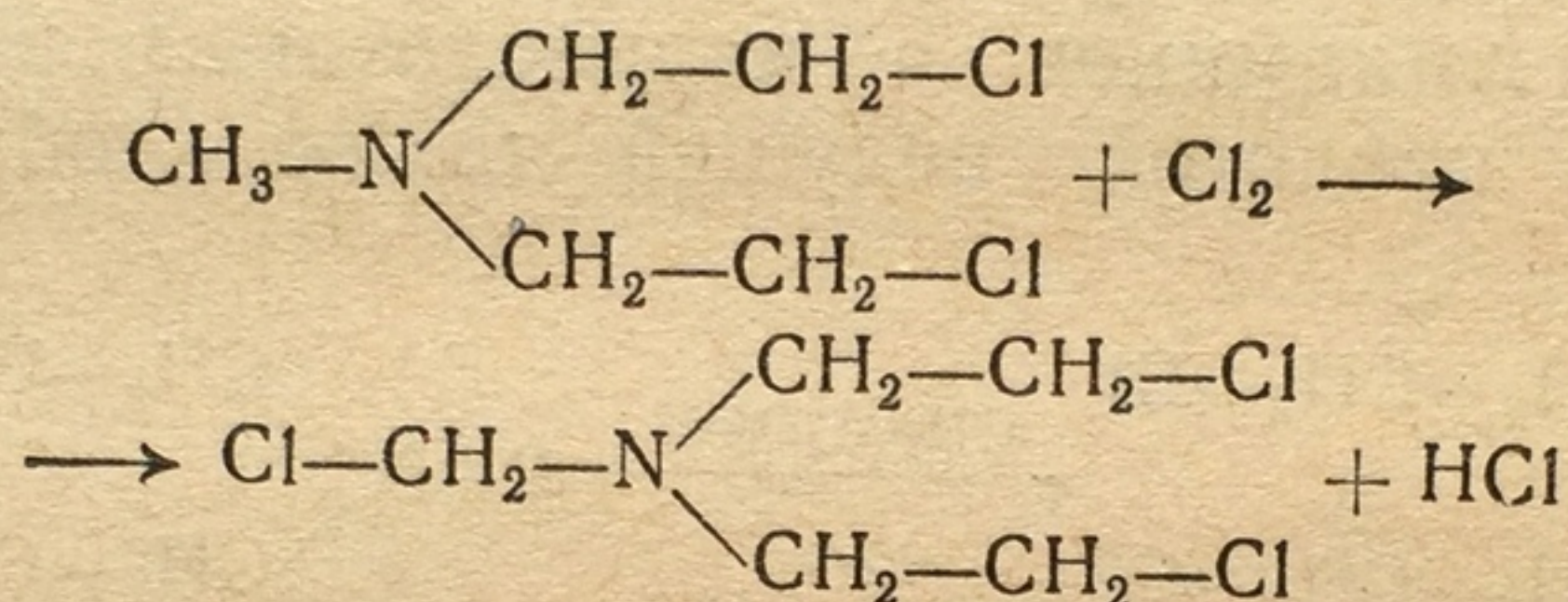


Продукт реакции при действии соляной кислоты превращается в  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламин, причем хлор выделяется в виде газа.

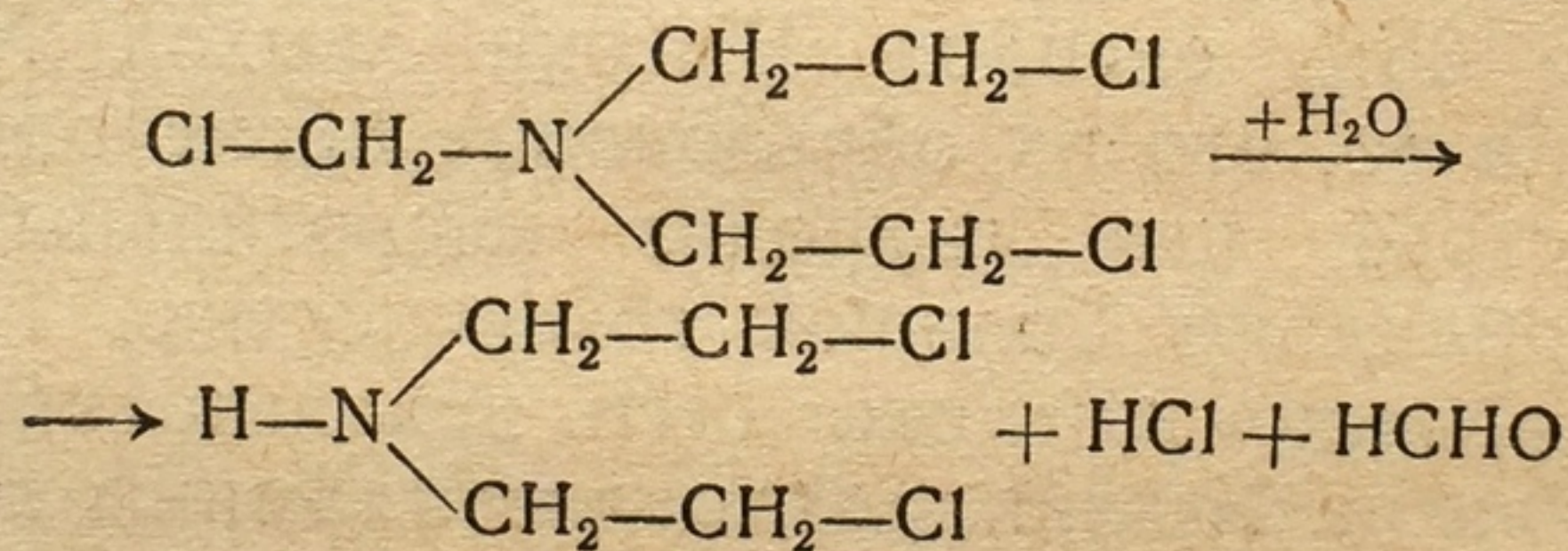
Приведенные реакции с хлорирующими агентами типичны для N-алкил- $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламинов. Следова-



тельно, происходит дезалкилирование преимущественно хлорированных алкильных групп. В органических растворителях эти процессы протекают несколько легче, чем в водной фазе. При действии, например, хлора на раствор N-алкил- $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламина в четыреххлористом углероде половина общего количества амина осаждается в виде гидрохлорида, в то время как другая часть молекул амина хлорируется (хлорируются незамещенные алкильные группы):



Действие воды на раствор хлорированного продукта в четыреххлористом углероде можно представить в виде следующей реакции:



При рассмотрении дальнейших реакций следует указать на реакции образования солей третичных галоидалкиламинов.

Все первичные, вторичные и третичные амины обладают способностью присоединять кислоты. Это объясняется стремлением координационно-ненасыщенного атома азота аминов путем такого солеобразования перейти в ониевый комплекс с четырехвалентно связанным азотом. Таким образом, прямым действием концентрированной соляной кислоты на N-алкил- $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламина получают гидрохлориды этих аминов, очень стабильные соединения, которые позволяют хранить такие амины в течение многих лет. Гидрохлориды почти без исключения хорошо растворимы в воде и при действии щелочей переходят в свободные основания. По результатам определения их температур плавления можно



идентифицировать амины. Трихлортриэтиламингидрохлорид, кристаллизующийся в виде ромбических белых пластинок, не имеющих запаха, плавится при  $131^{\circ}$ . Поскольку этот гидрохлорид трудно растворим в четыреххлористом углероде, хлороформе, бензине, бензоле и эфире, а в гексане вообще не растворим, его можно осаждать из приготовленных при помощи этих растворителей экстрактов проб зараженной земли.

Для солеобразования, применяемого в аналитических целях, употребляются еще следующие кислоты: бромистоводородная, йодистоводородная, серная, фосфорная, хлорная, железосианистоводородная, а также некоторые гетерополикислоты, например кремневольфрамная, фосфоровольфрамная, фосфорсурьмянистая, фосформolibденовая, фосфорйодистая кислота и другие. Из ряда органических кислот, которые могут применяться для солеобразования с третичными аминами, можно назвать пикриновую, пикролоновую, руфиновую и флавиановую кислоты. Для отделения и идентификации третичных аминов особенно пригодны две первые кислоты вследствие того, что их соли плохо растворимы в воде и в большинстве органических растворителей, а также вследствие четко выраженных температур плавления этих солей.

Для характеристики третичных галоидалкиламинов, кроме солеобразования с названными выше кислотами, могут еще служить реакции с некоторыми неорганическими солями, которые приводят к образованию различных, часто типично окрашенных комплексных солей. Например, для характеристики трихлортриэтиламина можно использовать следующие соли: хлорид платины, хлорид золота, монохлорид йода, трихлорид йода, двойную соль йодистого калия и йодной ртути, калийплатинороданид, барийникельцианид, уранилацетат, реактив Несслера, соль Рейнеке и калийвисмутйодид (реактив Драгендорфа и Кауча). О реакционной способности третичных галоидалкиламидов свидетельствуют еще их реакции с некоторыми органическими соединениями. При реакции с аминами, например анилином, N-алкил- $\beta, \beta'$ -дихлорэтиламинами реагируют с образованием производных пиперазина. Но  $\beta$ -хлорэтильные группы третичных

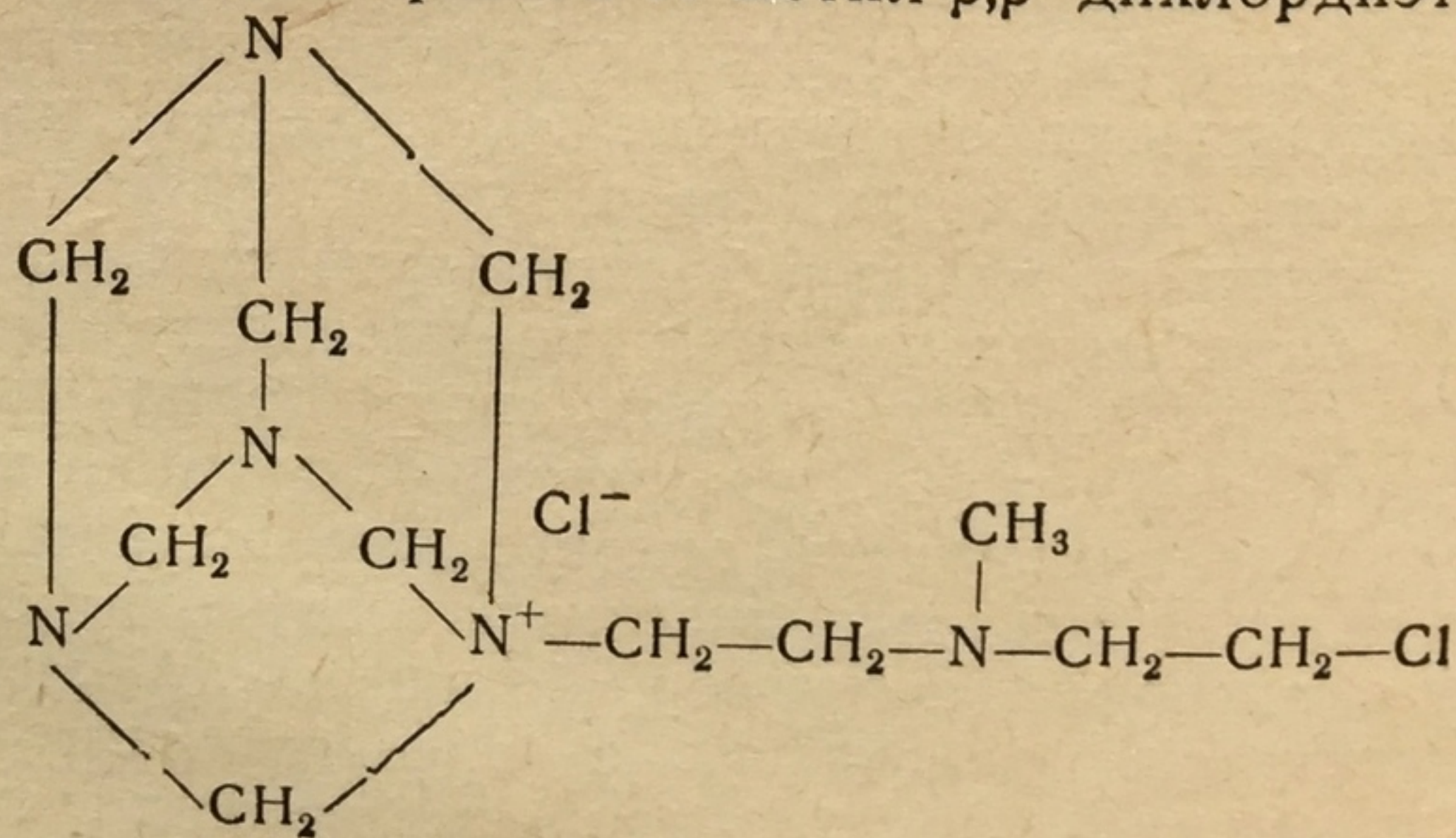


$\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламинов очень реакционноспособны также по отношению к аминогруппам аминокислот и пептидов. Этот факт представляет интерес с точки зрения физиологического действия этих галоидированных алкиламинов.

Повышенная реакционная способность проявляется не только при реакциях с  $\text{NH}_2$ -группами, но также при взаимодействии с фенолятами, меркаптидами, карбаматами, тиокарбаматами и другими тиосоединениями, которые образуют продукты конденсации. Аналогично реагируют с этими аминами хлорированные хиноны, например хлоранил, и тетранитрометан, однако механизм реакции здесь еще не выяснен.

Третичные галоидалкиламины типа азотных аналогов иприта оказываются значительно устойчивее к обычным средствам дегазации, чем иприт. Хлорная известь, лозантин, дихлорамины и хлорамины Т при обычной температуре не реагируют с  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламином. Правда, хлор в момент выделения, например при действии хлорной извести на кислые растворы трихлортриэтиламина или аналогичных аминов, может превращать их в нетоксичные продукты. Подробные сведения о протекающих при этом реакциях и образовавшихся продуктах до сих пор еще не опубликованы.

Гексаметиленetetрамин конденсируется с N-метилдихлордиэтиламином при соотношении компонентов 1:1. При этом происходят различные реакции конденсации с образованием большого числа продуктов, среди которых и гексаметиленetetрамин N-метил- $\beta, \beta'$ -дихлордиэтиламина





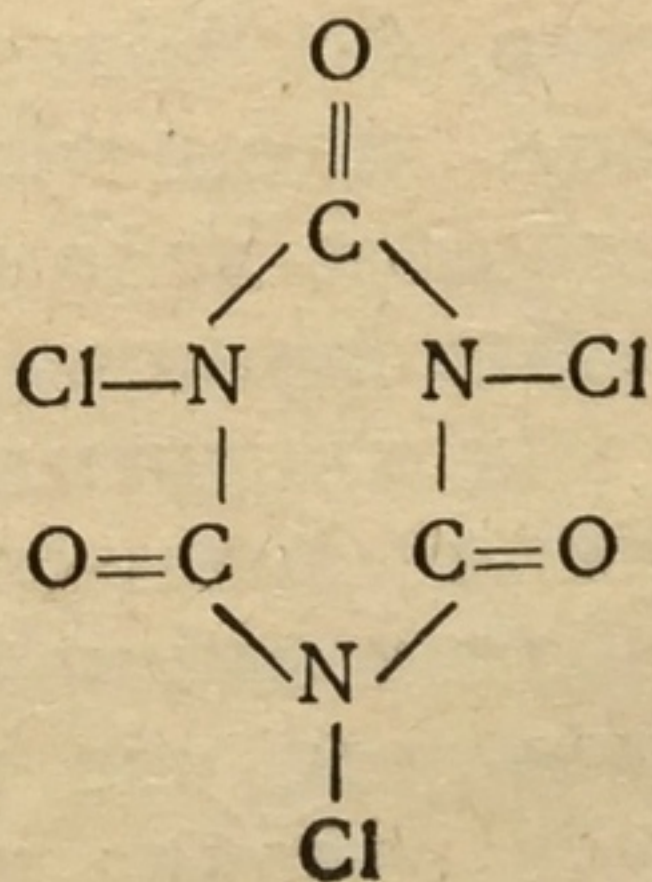
Сомнительно, что эта реакция имеет значение для дегазации.

Большинство третичных галоидалкиламинов воспламеняется при обработке большим количеством сухой хлорной извести. Эту реакцию можно использовать для быстрой дегазации таких аминов.

Для обезвреживания соединений типа азотного аналога иприта в лабораторной стеклянной и фарфоровой посуде целесообразнее применять дымящую азотную кислоту или хромовую смесь.

Дегазация хлорной известью рекомендуется лишь в том случае, если к суспензии этого вещества добавлять достаточное количество соляной кислоты, для того чтобы таким образом хлор использовался в момент выделения. Для дегазации азотных аналогов иприта на местности в случае, если они находятся в виде оснований, применяют растворенный в воде или кристаллический бисульфат натрия. Для дегазации защитной одежды можно применять 3—5%-ный раствор бисульфата натрия (в некоторых случаях с разбавленной соляной кислотой).

Для предварительной дегазации галоидалкиламинов в особых случаях используют значительную адсорбционную способность порошкообразного активированного угля. Исследования возможности применения хлораминнов для дегазации азотных аналогов иприта еще не закончены. Вооруженные силы фашистской Германии, а позднее также и вооруженные силы США для дегазации азотных аналогов иприта предполагали использовать трихлоризоциануровую кислоту





Подробных данных об этом в опубликованной научной литературе не имеется.

#### V. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ ТРЕТИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

Третичные галоидалкиламины являются кожными ядами, свойства которых аналогичны свойствам иприта. Правда, их действие на кожу по сравнению с дихлордиэтилсульфидом проявляется несколько позже. В сравнительных опытах над животными было установлено, что при ингаляции трихлортриэтиламин по сравнению с дихлордиэтилсульфидом действует как более сильный легочный яд. Кроме того, при всасывании этих токсических аминов наблюдали истощение функции коры надпочечников.

Растворенные в воде и введенные в организм перорально ОВ вызывают тяжелые поражения нервной системы со смертельным исходом. Кроме того, такие амины являются ингибиторами холинэстеразы, хотя они действуют и не так сильно, как, например, диизопропилфторфосфат. Токсическая эффективность объясняется их способностью реагировать с важными компонентами клетки через промежуточную ступень образования азиридионов. Циклизации предшествует ионизация вследствие образования солей (например, N-метилдихлорэтиламмонийхлорида). Полученный катион особенно легко реагирует с амино-, имино- и сульфгидрильными группами, встречающимися в природе. В результате этого происходит подавление активности жизненно-важных ферментов, как, например, фосфокиназы, деаминазы, холиноксидазы и, как уже упоминалось, холинэстеразы. Хотя в значительной степени действие самого иприта и его азотного аналога объясняется наличием в этих соединениях общей для них хлорэтильной группы, многочисленные патологические явления можно объяснить только присутствием в этих аминах азота. Это предположение подтверждается тем, что в ряде диалкилсульфидов замещение атомов галоида приводит к образова-



нию относительно безвредных соединений, в то время как среди свободных от галоидов алкиламинов или оксиалкиламинов находятся еще многочисленные соединения с ярко выраженным токсическим кожным действием. Так, втор-диоксидиэтиламин, диоксидиэтилметиламин, диоксидиэтилэтиламин, диоксидиэтилпропиламин, оксиэтилпропиламин, оксиэтиламин и многие другие действуют раздражающе на кожу. В этой связи следует напомнить такие эффективные в физиологическом отношении соединения, как холин и мускарин, которые по структуре стоят близко к азотным аналогам иприта, но для которых нет аналогичных серусодержащих соединений. Исчерпывающего объяснения действительного механизма действия серного и азотного иприта еще не имеется, и поэтому не следует подробно останавливаться на многочисленных, часто противоречащих друг другу теориях, встречающихся в литературе.

После второй мировой войны N-галоидалкиламины нашли применение в терапии опухолей, кроме того, они использовались для лечения лимфогранулематоза. Применение азотных аналогов иприта в качестве лечебного средства основано на том, что делящиеся клетки более восприимчивы к токсическому действию ипритов, чем обычные клетки организма. Токсическое действие на делящиеся клетки наступает уже при концентрациях значительно меньших, чем те, при которых происходит выраженное действие на ферменты. Самые незначительные количества уже препятствуют митозу (непрямое деление клетки), вместе с тем большие дозы вызывают общий распад клеток и расщепление хроматиновой сети. К группе препаратов азотного аналога иприта, применяемых в терапии, относятся также некоторые интересные симпатиколитические средства. Здесь можно только указать на связь структуры азотных аналогов иприта с некоторыми спазмолитическими и антигистаминными препаратами.

Благодаря своим терапевтическим свойствам N-лосты используются как фармацевтические препараты под различными названиями, как, например, зиналост, димитан, тримитан и митомен.

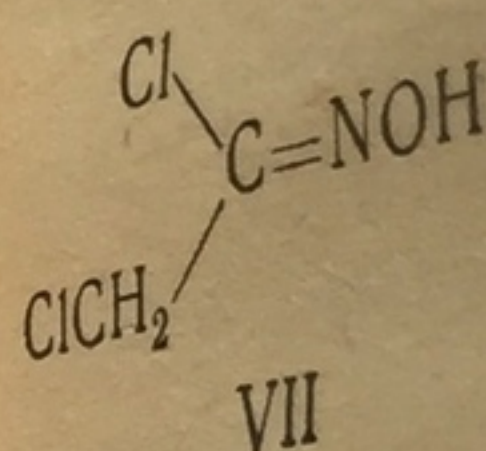
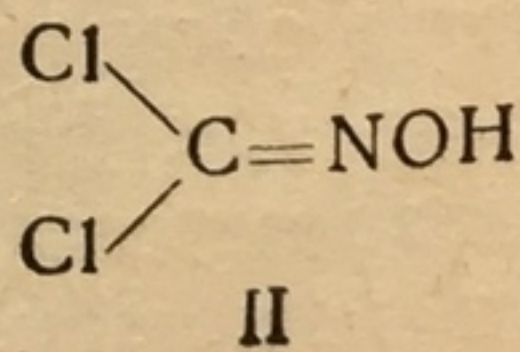
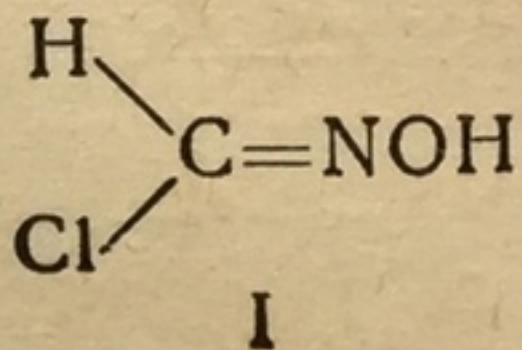


## ГАЛОИДИРОВАННЫЕ ОКСИМЫ И ДРУГИЕ ВЕЩЕСТВА КРАПИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

### I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Группа так называемых крапивных веществ охватывает кожные яды, отличающиеся в противоположность иприту и азотному аналогу иприта немедленным действием на кожу. Уже в 1934 г. Хакман занимался изучением возможного применения таких действующих на кожу соединений в случае химической войны. В 1938 г. Лайперт указал, что эти яды можно использовать в качестве ОВ. В 1940 г. Молер более подробно занимался изучением соединений, обозначенных им как соединения красного креста. В Германии в сороковых годах этого столетия изучением этих веществ занимались наряду с другими Бринтцингер и сотрудники.

Вначале к веществам крапивного действия причислялись только соединения типа фосгеноксима, однако более подробное изучение других оксимов, а также некоторых галоидированных кетонов показало, что характерное крапивное действие вызывается также и другими соединениями. Так, например, у  $\omega$ -хлорацетофенона или симметричного дихлорацетона наряду с интенсивным слезоточивым действием при непосредственном воздействии на кожу может наблюдаться крапивное действие. Интересен также дихлордиэтиловый эфир этилендитиогликоля, который также обладает крапивным действием (Сартори) и этим отличается от родственного ему дихлордиэтилсульфида. Из описанных в научной литературе веществ с непосредственным и преобладающим крапивным действием имеются следующие характерные для этого типа веществ ОВ: монохлорформоксим (I), дихлорформоксим (II), хлорцианформоксим (III), дибромформоксим (IV), трихлорметилхлорформоксим (V), ди(хлорметил)формоксим (VI), хлорметилхлорформоксим (VII),  $\omega$ -трихлорацетофенон (VIII) и  $\omega$ -3,4-трихлорацетофенон (IX)



Три из этих со-  
дранно.

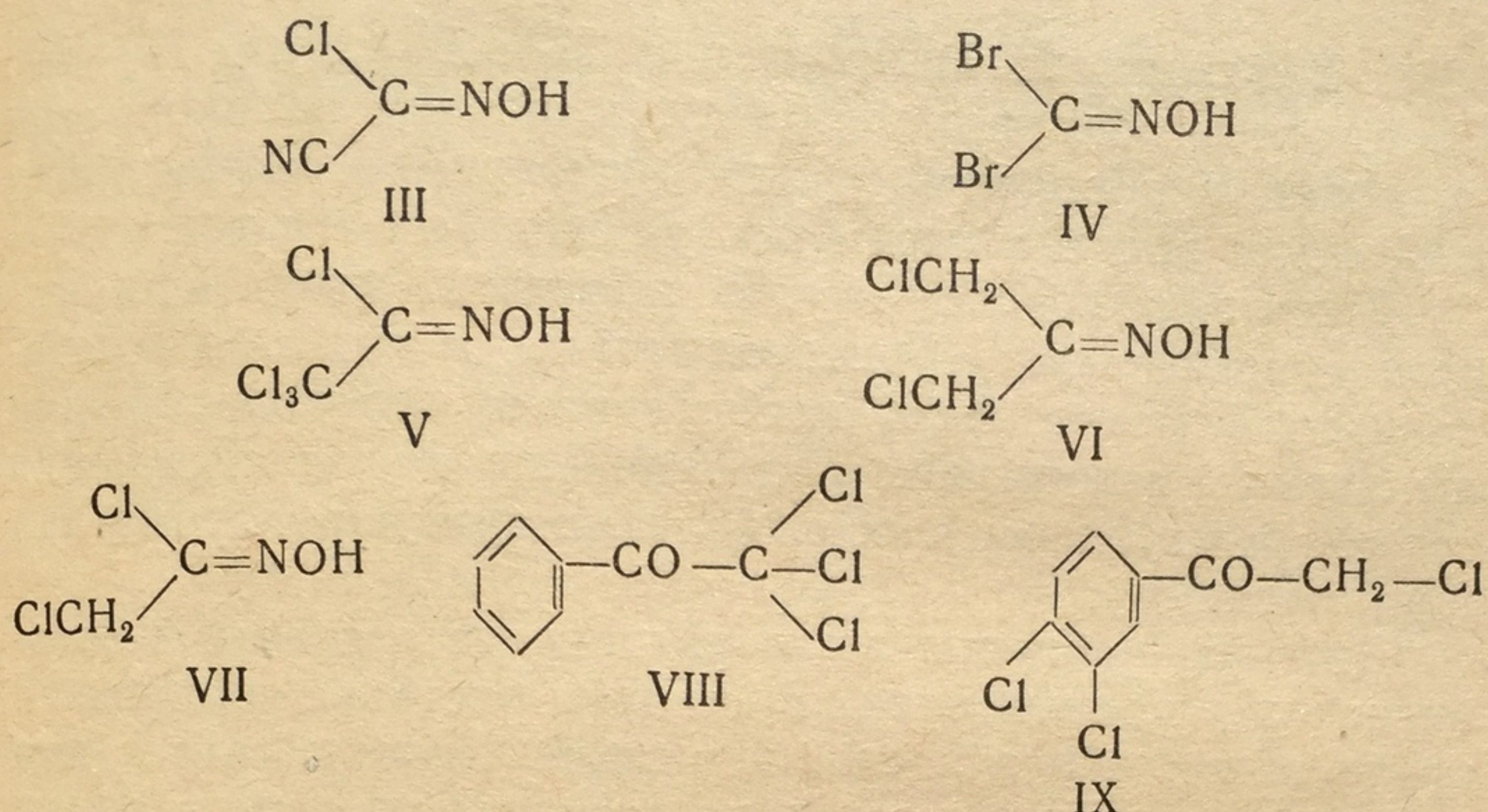
### II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Монохлорформоксим (I) (хлоридоксимом) в шом разбавлении с водой, ус-ной кислоты, ус-времени. При ко-подвергается ра-кает почти со в-реакцию циано-при 0°.

NaONC

Монохлорформоксим (I) в эфире, тр-ном растворя-легко растворя-рителях, так ж-гает его. Оксим-ванной соляной-зается в виде п-сталлов призм-40°. При норм-

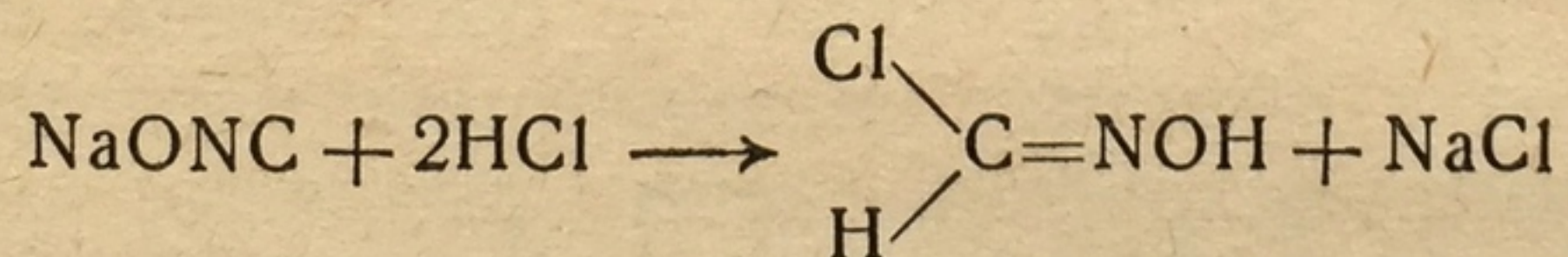




Три из этих соединений рассматриваются более подробно.

## II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Монохлорформоксим (называемый также формилхлоридоксимом) — кристаллическое вещество, при большом разбавлении обладающее резким запахом синильной кислоты, устойчивое при 0° в течение длительного времени. При комнатной температуре вещество быстрее подвергается разложению; при 40° разложение протекает почти со взрывом. Для его получения используют реакцию циановокислого натрия с соляной кислотой при 0°:



Монохлорформоксим почти нерастворим в петролейном эфире, трудно растворим в сероуглероде, однако легко растворяется во всех других органических растворителях, так же как и в воде, которая медленно разлагает его. Оксим разлагается количественно концентрированной соляной кислотой. Дихлорформоксим кристаллизуется в виде гигроскопичных легко возгоняющихся кристаллов призматической формы, плавящихся при 39—40°. При нормальном давлении соединение кипит при



129°. Температура кипения при 28 мм рт. ст. 53—54°. Соединение обладает неприятным резким запахом; при хранении в абсолютно сухом состоянии устойчиво; под действием влаги и света постепенно разлагается.

Дихлорформоксим можно получить, например, восстановлением трихлорнитрозометана; в качестве восстановителей могут быть использованы сероводород или амальгама алюминия. Современный метод получения состоит в катодном восстановлении трихлорнитрометана (Бринтцингер).

Дихлорформоксим легко растворяется в воде и органических растворителях. В водном растворе постепенно разлагается, образуя солянокислый гидроксилламин; под действием щелочей и аммиака разлагается с выделением газа и тепла. Каучук, резина и пробка не подвергаются действию паров дихлорформоксима. При использовании соответствующих стабилизаторов дихлорформоксим может храниться в течение длительного времени.

В научной литературе трихлорметилхлорформоксим (называемый также перхлорацетальдоксимом) впервые описан в 1952 г. Это вещество крапивного действия, обладая таким же физиологическим действием, как и оба описанных выше вещества, в противоположность им представляет собой стойкое соединение, которое может сохраняться много лет без разложения. Трихлорметилхлорформоксим обладает резким запахом, напоминающим запах окиси азота: кристаллизуется в виде белых игл, плавящихся при 60°; при давлении 15 мм рт. ст. кипит при 100°, в воде почти не растворим, но хорошо растворяется в обычных органических растворителях.

Трихлорметилхлорформоксим получают хлорированием трихлорметилформоксима:



О специфических реакциях этого соединения в литературе пока нет никаких сведений.

Обезвредить галоидоксимы нетрудно, так как они быстро разлагаются под действием как щелочных растворов средней концентрации, так и минеральных кислот. Спиртовой или водный раствор аммиака также очень быстро разрушает эти соединения.

III.  
и токсичности  
Крапивные  
раздражающе  
в первую оче  
Это поражен  
скрытого пери  
лые пузырьки  
тем глубокие,  
могут сопрово  
чувством стра  
ствие крапивн  
ваемое некото  
ми рыбами, на  
в Северном мо  
В смеси с д  
дихлордиэтилс  
чтобы путем  
рить проникно  
ядов и тем сам  
мического дей  
статочно.  
Однако по  
тотчас же, мо  
вается самим  
дуктами его р  
атомы галоидо  
в реакцию с  
нений.

ОКАЗАНИЕ  
ПОСТРАДА

I. ПОМОЩЬ

При пораже  
действия в не  
лечения возни  
конъюнктивы

9 К. Лос



### III. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ ОВ КРАПИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Крапивные ОВ, оказывая более или менее сильное раздражающее действие на глаза, носоглотку и легкие, в первую очередь сильно поражают кожные покровы. Это поражение кожи наступает без предварительного скрытого периода. Сначала образуются болезненные белые пузырьки и пузыри, вызывающие сильный зуд, а затем глубокие, медленно заживающие язвы. Эти явления могут сопровождаться сильными головными болями, чувством страха и спазмами бронхиальных мышц. Действие крапивных ОВ напоминает раздражение, вызываемое некоторыми видами медуз и токсичными морскими рыбами, например *Trachinus Draco*, встречающимися в Северном море.

В смеси с другими кожными ядами, например с  $\beta$ ,  $\beta'$ -дихлордиэтилсульфидом, крапивные ОВ служат для того, чтобы путем непосредственного поражения кожи ускорить проникновение через нее более токсичных кожных ядов и тем самым затруднить лечение. Механизм биохимического действия крапивных ОВ изучен еще недостаточно.

Однако поскольку болезненные явления наступают тотчас же, можно предположить, что отравление вызывается самим веществом в молекулярном виде, а не продуктами его реакции. Вполне возможно, например, что атомы галоидов этих оксимов непосредственно вступают в реакцию с  $-SH$ - и  $-NH_2$ -группами белковых соединений.

### ОКАЗАНИЕ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЕ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОПИСАННЫХ В ГЛАВЕ I

#### I. ПОМОЩЬ ПРИ ПОРАЖЕНИИ РАЗДРАЖАЮЩИМИ ОВ (ЛАКРИМАТОРАМИ)

При поражении малотоксичными ОВ раздражающего действия в небольших концентрациях необходимость в лечении возникает лишь при длительном раздражении конъюнктивы оболочки глаз. В этом случае следует про-



мывать глаза 3%-ным раствором борной кислоты или 3—5%-ным раствором бикарбоната натрия. Иногда применяют щелочную глазную мазь. Ослабляет раздражение также промывание глаз настоем ромашки, а также применение капель 3%-ного раствора таргезина. Тереть глаза не рекомендуется; ни в коем случае не следует накладывать плотные повязки. Иногда пострадавшему можно надеть темные очки. При серьезных расстройствах зрения следует успокоить пациента тем, что все болезненные ощущения, даже внезапная слепота, через несколько дней проходят.

В серьезных случаях, если сильно концентрированные растворы слезоточивых ОВ попали в глаза, а также при механических повреждениях глаз (осколки) следует немедленно обращаться к врачам-специалистам. В литературе имеются описания последствий поражения слезоточивыми ОВ. Если большие количества ОВ, попавшие в дыхательные органы, вызывают воспаление легких (что случается довольно редко), следует руководствоваться советами по оказанию первой помощи пострадавшим от удушающих ОВ и немедленно прибегнуть к помощи врача.

Жидкие слезоточивые ОВ, попавшие на незащищенную кожу, могут вызвать покраснение ее, экзему и волдыри. В таких случаях следует принимать меры, описанные на стр. 132—135 в разделах III и IV.

## II. ПОМОЩЬ ПОСТРАДАВШИМ ОТ УДУШАЮЩИХ ОВ

Уже начавшееся в организме действие удушающих ОВ приостановить невозможно. Первая помощь, следовательно, должна стремиться к облегчению страданий, вызванных раздражением слизистых оболочек дыхательных путей и поражением легочной ткани (отек легких).

Особенно важно предоставить пострадавшему по возможности полный покой, в первую очередь обеспечить покой мышцам, чтобы не перегружать сверх необходимости пораженные легкие, сократить, насколько возможно, потребность в воздухе для дыхания, а вместе с тем и потребление кислорода. Внешний осмотр явно пострадавших должен быть сведен к минимуму.

П  
чаях.  
зараж  
больн  
и т. п.  
Ок  
прежд  
ность.  
ча-спе  
ванны  
ние ки  
достат  
ни в к  
органи  
ние ки  
прекра  
для пр  
продол  
же во  
дыхани  
ственно  
даже п  
ние дел  
тельных  
ния. Вр  
менени  
ных сре  
морфий  
подавля  
ваемая  
дой, к  
рома, сп  
вреден.  
Вызд  
ухоме. Н  
гимнасти  
приучать  
особенно  
горах ср  
ливающе



Перевозка больного допустима лишь в крайних случаях. Если с больного необходимо снять одежду (при заражении ее), следует всячески избегать охлаждения больного (держат наготове теплые одеяла, грелки и т. п.).

Оказывая первую помощь пострадавшему, стремятся прежде всего устранить угрожающую его жизни опасность. Важнейшее средство, которое при отсутствии врача-специалиста может быть применено и квалифицированным средним медицинским персоналом, — это вдыхание кислорода из кислородного прибора. Обычно вполне достаточно бывает подавать 10—12 л/мин. К кислороду ни в коем случае нельзя добавлять углекислоту, так как организм пострадавшего и так перегружен  $\text{CO}_2$ . Вдыхание кислорода продолжается сначала 10 мин, затем прекращают его и производят ингаляцию водяных паров для предотвращения сухости во рту и гортани. Затем продолжают вдыхание кислорода, не прекращая его даже во время транспортировки больного. Искусственное дыхание или дыхание при применении аппарата «искусственное легкое» (кислород под давлением) неприменимо даже при самом сильном удушье. Искусственное дыхание делают под наблюдением врача лишь в исключительных случаях, например при полной остановке дыхания. Врачебная помощь состоит в первую очередь в применении обильного кровопускания и назначения сердечных средств. От мучительного кашля помогает кодеин, морфий давать нельзя, так как даже малые дозы его подавляют деятельность дыхательного центра. Испытываемая больным жгучая жажда утоляется холодной водой, к которой можно добавить немного настоящего рома, спирта или вина. Алкоголь в больших количествах вреден. Разрешается давать кофе или чай.

Выздоровливающий больной нуждается в тщательном уходе. Необходимо осторожно проводить дыхательную гимнастику, а также «гимнастику сердца» и постепенно приучать больного к труду. Полезна перемена климата, особенно рекомендуется пребывание в покрытых лесом горах средней высоты. Как больному, так и выздоравливающему курить строго воспрещается.







что медицинская помощь часто приходит с опозданием, так как некоторые отравляющие вещества имеют скрытый период действия. В ряде случаев отсутствие сведений о действии яда и вследствие этого неправильные методы лечения приводили к ухудшению состояния пострадавшего. Пока имеется угроза химического нападения с применением кожно-нарывных отравляющих веществ, например  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида или  $\beta, \beta' \beta''$ -трихлортриэтиламина, основной задачей как гражданской, так и военной противохимической службы является организация соответствующей подготовки медицинского персонала под руководством врачей-специалистов. В случае войны наиболее вероятно, что наряду с нервными ядами будут применяться кожно-нарывные отравляющие вещества, которым поэтому должно быть уделено особое внимание санитарного и врачебного персонала.

Надежную защиту от кожно-нарывных ОВ обеспечивает лишь защитная одежда, покрывающая всю поверхность тела, например из резины или искусственного волокна, с прикрепленным к ней противогазом. Если оказание первой помощи будет происходить непосредственно на зараженной местности, санперсонал должен быть полностью обеспечен защитной одеждой, чтобы самому не подвергнуться заражению.

За пределами зараженной местности прикасаться к пострадавшим следует лишь в резиновых перчатках, которые через каждые полчаса должны заменяться новыми, так как тонкая резина таких перчаток лишь короткое время сохраняет непроницаемость по отношению к кожно-нарывным ОВ. Кроме того, в течение работы необходимо несколько раз мыть руки в перчатках обеззараживающим раствором.

#### *Обработка людей, подвергшихся действию кожно-нарывных отравляющих веществ*

Сначала ватой или промокательной бумагой с поверхности кожи пострадавшего осторожно снимаются капли или брызги отравляющего вещества (не тереть!); затем вата и бумага сжигаются. До полной дегазации



пострадавшему не разрешается прикасаться ни к собственному телу, ни к окружающим предметам.

Пока еще не весь яд впитался кожей или впитался лишь частично, можно помешать его дальнейшему проникновению в организм, применяя такие окислители, как перманганат калия, перекись водорода (не втирать!). Особенно хорошо действует кашица из хлорной извести, различного рода хлорамины, а также раствор гексаметилентетрамина. Ни в коем случае нельзя допускать попадания хлорной извести в глаза, так как она повреждает роговицу. Половые органы также чувствительны к хлорной извести, здесь применимы лишь более слабые окислители; если нет под руками других дегазирующих средств, следует ограничиться тщательным обмыванием водой.

С пострадавшего необходимо немедленно снять всю одежду, если имеются опасения, что она подверглась заражению, и отправить ее в дегазационную камеру. При поражении больших участков кожи в начальной стадии полезно принять ванну из 5%-ного раствора перманганата калия. Все тело должно быть основательно вымыто мылом.

Союзные, а потом и германские войска имели в своем распоряжении так называемые банно-дегазационные подразделения, которые приносили несомненную пользу. После первой мировой войны некоторые американские и советские авторы указали на то, что протирание кожи такими органическими растворителями, как, например, керосин, ацетон, спирт, бензин, бензол и т. п., является весьма эффективным средством при оказании первой помощи пострадавшим от действия кожно-нарывных отравляющих веществ, так как способствует удалению яда. Мунч подтверждает, что применение этих средств в течение первого получаса после действия яда давало хорошие результаты.

При попадании вещества кожно-нарывного действия в глаза первая помощь пострадавшему состоит в непрерывном промывании глаз водой или (если имеются под руками) 2—3%-ным раствором борной кислоты или 1—2%-ным раствором соды, для того чтобы гарантировать длительное выделение секретов. Следует избегать яр-

кого света. При  
мочки. Применя  
до прихода вра  
Если постра  
ОВ, в качестве  
полоскание гор  
1%-ным раство  
лентетрамина.  
данных паров с  
ленно обратить  
ограничиваются  
средств, приме  
ных отравляющ  
следует подвер  
мер раствором  
натрия).

Основное вн  
бу с инфекцией  
кожи. Волдыри  
следует удалять  
условиях. Нель  
При пораже  
обработка; кока  
довать атропин  
органов следуе  
и Бюшера [2, 5].  
обзор литерату  
ликующим ма



кого света. При сильных болях помогают холодные примочки. Применять какие-либо другие лечебные средства до прихода врача не рекомендуется.

Если пострадавший вдохнул пары кожно-нарывных ОВ, в качестве средства первой помощи рекомендуется полоскание горла растворами слабых щелочей, например 1%-ным раствором перманганата калия или гексаметилентетрамина. Полезно провести ингаляцию смесью водяных паров с ментолом. Лучше всего, однако, немедленно обратиться к врачу. В данном сообщении авторы ограничиваются весьма кратким перечислением лечебных средств, применяемых к пострадавшим от кожно-нарывных отравляющих веществ. Пораженные участки кожи следует подвергать лишь влажной обработке (!), например раствором Карреля — Дакена (раствор гипохлорита натрия).

Основное внимание должно быть направлено на борьбу с инфекцией и омертвением пораженных участков кожи. Волдыри, характерные при таких поражениях, не следует удалять, а надо лишь вскрывать в стерильных условиях. Нельзя применять давящих повязок.

При поражении глаз рекомендуется также влажная обработка; кокаин противопоказан, зато можно рекомендовать атропин. При тяжелом поражении дыхательных органов следует руководствоваться указаниями Мунча и Бюшера [2, 5]. Труды этих авторов содержат обширный обзор литературы с критическими замечаниями по опубликованным материалам.



## ГЛАВА 2

В главе 2 специальной части рассматриваются такие отравляющие вещества, которые, не вызывая вначале ощутимого внешнего раздражения, поражают главным образом нервную систему и кровь.

Вследствие чрезвычайно высокой токсичности эти вещества могли бы найти применение во время войны, однако их можно лишь условно отнести к боевым химическим веществам.

### ЦИАНИСТОВОДОРОДНАЯ КИСЛОТА (СИНИЛЬНАЯ КИСЛОТА)

#### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Синильная кислота является одним из сильнейших ядов. Открытая Шеле в 1782 г., она применялась во время первой мировой войны только французами (в смеси с треххлористым мышьяком, четыреххлористым оловом и хлороформом) под названием венсеннит. Однако она не получила широкого распространения вследствие высокой упругости паров и малого удельного веса. Было сделано много попыток разработать способы, позволяющие увеличить концентрацию синильной кислоты на открытой местности. В последнее время многие ученые пришли к выводу, что имеется возможность для действенного применения синильной кислоты путем создания необходимых концентраций в приземных слоях атмосферы. В случае правильности этого заключения синильная кислота, получение которой легко осуществимо и обходится дешево, могла бы занять среди ОВ одно из первых мест.

В концентрации  
много людей был  
действии синильн  
зование яда как  
имеет прецедента

Безводная си  
прозрачную жид  
горького минда  
ниях с водой. Те  
замерзания  $13,4^{\circ}$   
паров при  $18^{\circ}$   
 $210,7 \text{ кал/г}^{**}$ . Л

Чистая синил  
жет храниться м  
она разлагается  
ную массу. Появ  
водной синильно  
спонтанного раз  
осторожность пр  
лах!) Добавкой  
кислот, щавелево  
можно предотвр  
разложение.

При уничтож  
после второй ми  
натах, наполнен  
синильной кислот  
разложению. См  
гда при восплам  
бой кислотой, ко  
вытеснить из ее с

\* Чистая HCN в  
в концентрированном  
позиции вызывает р  
сом. Однако эти ощу  
количества вызываю  
\*\* Капля HCN  
ствие охлаждения пр



В концентрационных лагерях фашистской Германии много людей было уничтожено в газовых камерах при действии синильной кислоты. Такое преступное использование яда как средства массового уничтожения не имеет прецедента в истории.

## II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Безводная синильная кислота представляет собой прозрачную жидкость с запахом, напоминающим запах горького миндаля\*, смешивающуюся во всех отношениях с водой. Температура кипения ее  $25,7^{\circ}$ , температура замерзания  $13,4^{\circ}$ . Удельный вес при  $18^{\circ}$  0,6969. Упругость паров при  $18^{\circ}$  567 мм рт. ст. Теплота испарения 210,7 кал/г\*\*. Летучесть при  $20^{\circ}$  873 000 мг/м<sup>3</sup>.

Чистая синильная кислота в отсутствие воздуха может храниться многие месяцы; однако в конце концов она разлагается со взрывом, образуя бурую или черную массу. Появившаяся желтизна или потемнение безводной синильной кислоты — признаки начинающегося спонтанного разложения. (Следует соблюдать особую осторожность при хранении HCN в стеклянных ампулах!) Добавкой небольших количеств неорганических кислот, щавелевой кислоты, SO<sub>2</sub> или хлористого кальция можно предотвратить или по меньшей мере замедлить разложение.

При уничтожении боеприпасов, содержащих ОВ, после второй мировой войны было замечено, что в гранатах, наполненных стабилизированной таким образом синильной кислотой, еще около 50% HCN не подверглось разложению. Смеси синильной кислоты с воздухом иногда при воспламенении взрываются. HCN является слабой кислотой, которую даже угольная кислота способна вытеснить из ее солей.

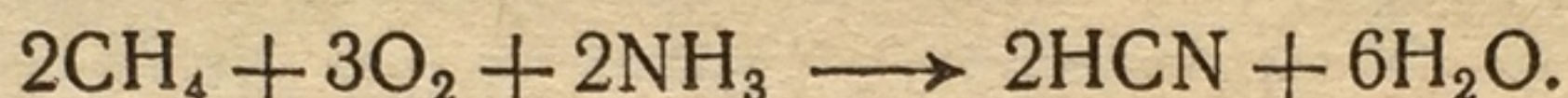
\* Чистая HCN в газообразном или жидком состоянии, а также в концентрированном водном растворе при кратковременной экспозиции вызывает раздражение в горле и обладает горьким вкусом. Однако эти ощущения непродолжительны, так как уже малые количества вызывают паралич обонятельных и вкусовых нервов.

\*\* Капля HCN так быстро испаряется на воздухе, что вследствие охлаждения при испарении затвердевает.



### III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

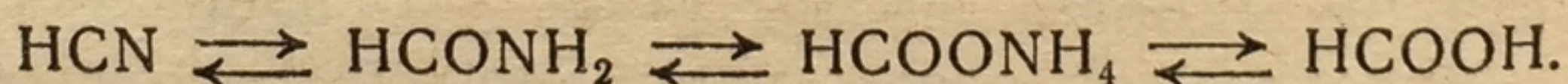
Для промышленного получения HCN разработан ряд способов, которые все без исключения основываются на каталитических процессах, например на реакциях аммиака с окисью углерода при 500—700° в присутствии  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Синильная кислота может быть получена путем частичного окисления смеси аммиака и метана кислородом воздуха в присутствии платинового катализатора или платинородиевого катализатора в виде сетки:



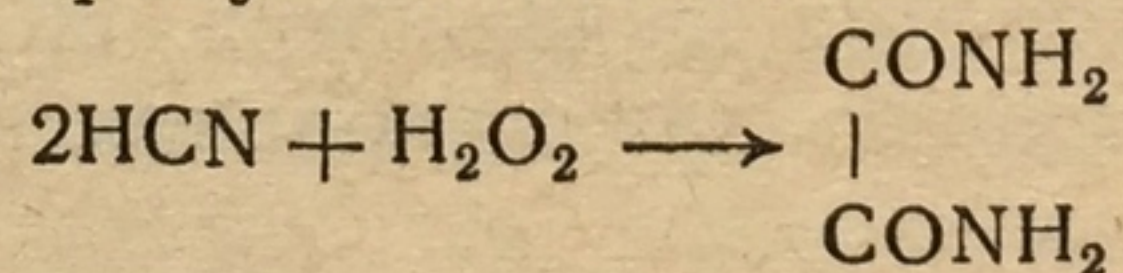
Для получения небольших количеств синильной кислоты, необходимых при лабораторных работах, используют реакцию ее солей, например цианида калия с разбавленным раствором серной кислоты; выделяющуюся газообразную HCN конденсируют в охлажденном сосуде.

Для объяснения механизма реакций HCN предложено две структурные формулы: нитрильная форма  $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$  и изонитрильная форма  $\text{H}-\text{N}=\text{C}$ ; нитрильная форма, по-видимому, правильнее отражает структуру синильной кислоты.

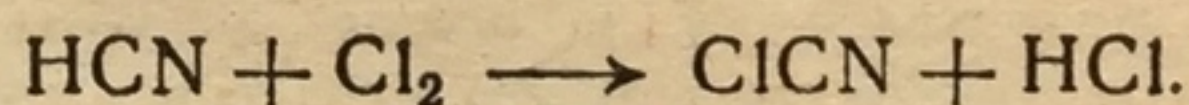
Синильная кислота омыляется водой уже при обычной температуре, хотя и сравнительно медленно. Конечным продуктом гидролиза является муравьиная кислота, нитрилом которой можно считать HCN:



HCN легко окисляется; при действии на нее перекиси водорода образуется нетоксичный оксамид



При действии хлора на водный раствор HCN образуется токсичный хлорциан:



Вследствие присутствия хлора в спиртовом растворе образуется хлорэтилдиуретан.

Водоро  
HCN до м

В при  
сульфат н  
ную кисло

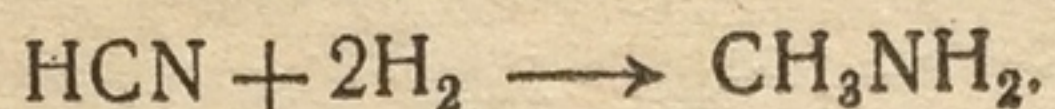
Для к  
чрезвычай  
Гастальди  
вается вод  
твором ац  
окрашивает  
0,01 мг/л  
лоска бум  
вается син  
ствие обра  
лоты.

Для ко  
стыводород  
сительно Н  
титруется

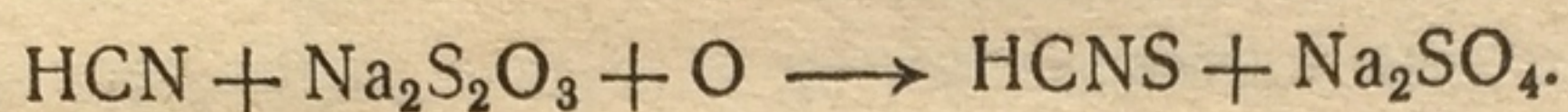
и т  
О физи  
лей имеетс  
кислота и  
ных исслед  
синтезах, д  
стве, в гал  
рые данны  
риал о при  
Отравления  
преимущест  
ления сравн  
может быть



Водород в момент образования восстанавливает HCN до метиламина:

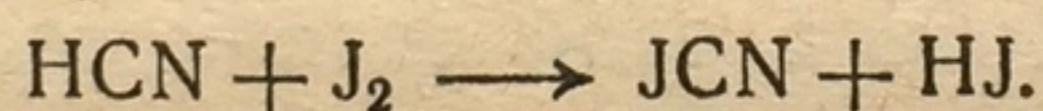


В присутствии окислителя, например воздуха, тиосульфат натрия превращает HCN в роданистоводородную кислоту:



Для качественного определения HCN используют чрезвычайно чувствительную реакцию по Пертузи — Гастальди. Полоска фильтровальной бумаги пропитывается водным раствором ацетата меди и водным раствором ацетата бензидина. Эта индикаторная бумажка окрашивается в синий цвет уже при содержании 0,01 мг/л цианистоводородной кислоты. По Гриньяру полоска бумаги, пропитанная пикратом натрия, окрашивается синильной кислотой в ярко-красный цвет вследствие образования натриевой соли изопурпурной кислоты.

Для количественного определения по Виланду цианистоводородная кислота вводится в пересыщенный относительно HCN раствор йода, а непрореагировавший йод титруется тиосульфатом:



#### IV. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ СИНИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

О физическом действии синильной кислоты и ее солей имеется обширная литература, так как синильная кислота и ее соли находят широкое применение в научных исследованиях и технике (например, в органических синтезах, для уничтожения вредителей в сельском хозяйстве, в гальванопластике, фотографии и т. д.). Некоторые данные о действии синильной кислоты дает материал о применении ее при попытках к самоубийству. Отравления синильной кислотой или цианидами носят преимущественно острый характер, хронические отравления сравнительно редки. Мунч считает, что отравление может быть вызвано не только вдыханием паров HCN



или преднамеренным, а иногда и случайным принятием яда, но также проникновением  $\text{HCN}$  через кожные покровы тела.

Смертельными дозами для человека считают

	мг/кг веса тела
для $\text{HCN}$	1,0
для цианида калия	2,5
для цианида натрия	1,8

Явления интоксикации при остром отравлении синильной кислотой протекают различно в зависимости от количества  $\text{HCN}$ , попавшей в организм через дыхательные пути или через желудочно-кишечный тракт.

Если воздействуют большие количества яда, смерть у человека наступает моментально или через несколько минут после мучительного удушья, судорог, которые часто сопровождаются пронзительными криками и чрезвычайно сильным расширением зрачков.

При попадании в организм небольших количеств  $\text{HCN}$  первыми симптомами отравления являются: раздражение слизистых, чувство першения в горле, покраснение соединительной оболочки глаз, чувство тяжести во всех членах, рвота и головная боль. Средние дозы вызывают одышку, головокружение, клонические и тонические судороги. Если в этой стадии отравления не оказана медицинская помощь, развивается удушье, резко падает температура, пострадавший теряет сознание и наступает смерть вследствие остановки сердца. Трудно точно установить смертельную дозу  $\text{HCN}$  для человека, так как степень ее токсичности зависит от концентрации кислоты во вдыхаемом воздухе.

Организм человека в состоянии обезвредить некоторое количество вдыхаемой  $\text{HCN}$  путем превращения ее в тиоцианат. Однако эта способность различна у отдельных индивидуумов. Чувствительность к синильной кислоте у животных неодинакова: собаки, кошки и обезьяны обладают такой же чувствительностью, как и человек, тогда как крысы, кролики и морские свинки менее чувствительны (Мунч).

Отравление синильной кислотой вызывает паралич дыхательного центра. По данным Варбурга, происходит



нарушение тканевого дыхания вследствие блокады железосодержащего фермента, необходимого для тканевого дыхания, в результате чего прекращается перенос кислорода от гемоглобина к тканям, хотя, в отличие от отравлений окисью углерода, поступление кислорода в кровь не прекращается. Действие на центральную нервную систему выражается в параличе некоторых мозговых центров.

Таким образом, синильная кислота нарушает обмен веществ и действует как нервный яд.

## МЫШЬЯКОВИСТЫЙ ВОДОРОД

### I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Еще во время первой мировой войны пытались использовать чрезвычайно большую токсичность мышьяковистого водорода для военно-химических целей. Однако в то время результаты этих опытов не были реализованы, так как из-за неустойчивости и большой летучести  $\text{AsH}_3$  его не удалось получить в эффективных концентрациях (Сартори). Лишь недавно Лендле в своем докладе, прочитанном врачам-специалистам ФРГ (в Государственном училище гражданской службы ПВХО в Бад-Годесберге), указал на возможность использования мышьяковистого водорода в качестве ОВ. Приводим выдержки из доклада Лендле [6]:

« $\text{AsH}_3$  и  $\text{HCN}$  считались еще в начале последней войны практически мало эффективными, так как не предполагали, что уже тогда имелись возможности использовать эти вещества в достаточно высоких концентрациях. Следует иметь в виду, что теперь при достаточной влажности воздуха удается на долгое время заражать даже открытую местность средними и высокими концентрациями  $\text{AsH}_3$  при помощи арсенида алюминия».

### II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Мышьяковистый водород, открытый в 1755 г. Шеле, представляет собой бесцветный, неприятно пахнущий чесноком газ. Температура кипения  $-58,5^\circ$ , температура



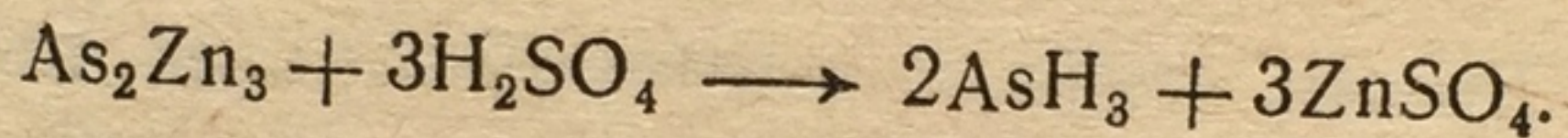
плавления — 111°. Плотность жидкого  $\text{AsH}_3$  при температуре кипения составляет 1,621; 1 л газа весит 3,24 г.  $\text{AsH}_3$  малорастворим в воде, зато хорошо растворяется в скипидаре; устойчив в чистом состоянии, однако при нагревании разлагается с выделением мышьяка.

### III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

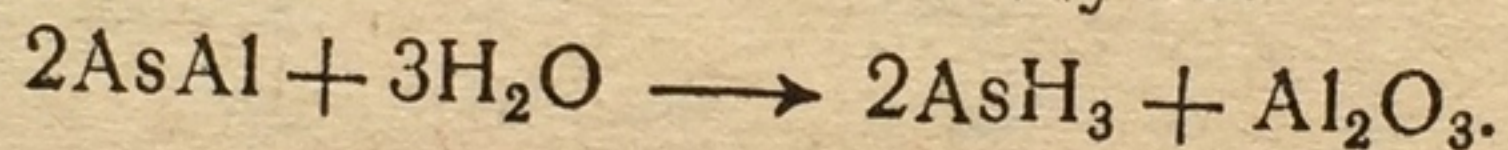
$\text{AsH}_3$  получается при действии водорода в момент образования на мышьяковистые соединения, например



Для получения более значительных количеств разлагают арсениды металлов, например арсенид цинка, разбавленными кислотами:



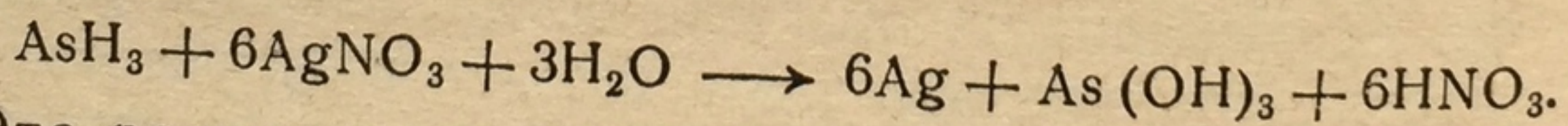
Разложение может происходить также под действием воды, например на влажном воздухе:



Будучи сильным восстановителем, мышьяковистый водород чрезвычайно легко окисляется; в присутствии окислителей горит бледно-голубым пламенем с образованием трехокси мышьяка и воды:

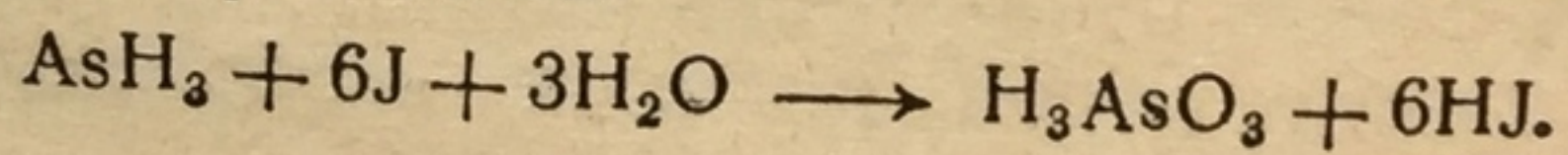


Его восстановительная способность проявляется также во взаимодействии с водным раствором нитрата серебра, в результате чего выпадает металлическое серебро:



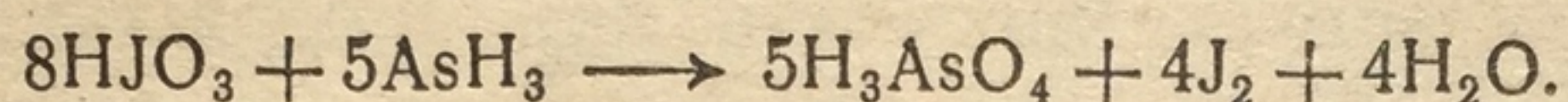
Эта реакция находит применение для аналитического определения, причем используют пропитанную нитратом серебра фильтровальную бумагу. Появляющееся на ней черное окрашивание, однако, не специфично, так как сурьмянистый и фосфористый водород дают такое же окрашивание.

Для количественного определения вводят мышьяковистый водород в воду и титруют 0,01 н. раствором йода в присутствии крахмала:





Другой метод количественного определения  $\text{AsH}_3$  основывается на реакции йодата калия с разбавленной серной кислотой, причем выделяющийся йод титруют тиосульфатом:



Для дегазации  $\text{AsH}_3$  в лаборатории можно пользоваться одним из названных способов. Дегазация больших концентраций  $\text{AsH}_3$  на воздухе связана со значительными трудностями и расходами. Обычно благодаря естественному движению воздуха концентрация токсичного газа уменьшается и его действие ослабевает.

#### IV. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ МЫШЬЯКОВИСТОГО ВОДОРОДА

Мышьяковистый водород действует на кровь и нервную систему, поражая преимущественно центральную нервную систему, тогда как периферические нервы остаются незатронутыми. Летальная доза для животного (кошки) составляет 0,05%  $\text{AsH}_3$  в воздухе при экспозиции в течение 1 час. Симптомы отравления  $\text{AsH}_3$  (за исключением особо тяжелых случаев) появляются после скрытого периода продолжительностью 4—5 час и характеризуются тяжелым гемолизом со всеми его последствиями. Первые симптомы отравления: озноб и парестезия конечностей, тошнота, рвота, головная боль. Через 8—12 час после действия яда моча становится красной, затем бурой вследствие присутствия в ней гемоглобина, гемосидерина и метгемоглобина. Кожа вначале приобретает желтоватую, а позже темно-красную окраску, причем и склеры вследствие освобождения гемоглобина становятся желто-красными. Почки, селезенка и печень сильно поражены вследствие гемолиза. Гемолитическая, экстрапеченочная желтуха, уремия, паралич центральной нервной системы из-за недостаточности кислорода в крови в тяжелых случаях приводят к смерти.

При остром отравлении  $\text{AsH}_3$  смерть наступает большей частью лишь через несколько дней (2—8) при явлениях общего истощения. В последней стадии отравления наступает удушье, иногда отмечается цианоз, бы-



вают также бред и судороги. 30% случаев отравления  $\text{AsH}_3$ , описанных в литературе, закончились смертью.

Концентрацией, вызывающей моментальную смерть, Леманн считает 5 мг на 1 л воздуха. Смерть в результате отравления может наступить при содержании  $\text{AsH}_3$  в воздухе  $300 \text{ см}^3/\text{м}^3$  (0,03 об. %). Уже при концентрации 1 : 20 000  $\text{AsH}_3$  действует как сильный яд (Тагер). Животные проявляют различную чувствительность к  $\text{AsH}_3$ . Флюри и Церник считают, что лягушки менее чувствительны к действию  $\text{AsH}_3$ , чем мыши, которые в свою очередь менее чувствительны, чем кошки и собаки. Канарейки очень чувствительны к этому яду. В целях индикации предлагается поэтому в помещениях, находящихся под угрозой заражения  $\text{AsH}_3$ , держать клетки с канарейками (Флюри-Церник).

Действие  $\text{AsH}_3$  состоит в блокировании фермента каталазы в эритроцитах (Юнг). Образующаяся при этом перекись водорода вызывает гемолиз. Механизм, лежащий в основе действия  $\text{AsH}_3$ , выяснен еще недостаточно.

## ФОСФОРИСТЫЙ ВОДОРОД

### I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Фосфористый водород представляет собой также сильный яд, поражающий центральную нервную систему и нарушающий обмен веществ; как ОРВ он может применяться при военных действиях военно-морского флота. Мунч считает возможным использовать фосфористый водород для борьбы с подводными лодками и торпедными катерами.

В результате неосторожного обращения с осветительными торпедными головками может образоваться фосфористый водород (из фосфида кальция). Вызванные этим отравления отмечались во время войны во флотах всех воюющих стран \*.

\* Интересующиеся могут найти исчерпывающие сведения о  $\text{PH}_3$  в работе [7].



## II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Известны два соединения фосфора с водородом: газообразный при обычной температуре фосфин ( $\text{PH}_3$ ) и дифосфин ( $\text{P}_2\text{H}_4$ ), существующий обычно в виде жидкости. Фосфин — бесцветный газ, обладающий неприятным запахом чеснока или гнилой рыбы; в сжиженном состоянии кипит при  $-87,4^\circ$ , затвердевает при  $-133^\circ$ . Он мало растворим в воде. При нагревании до  $150^\circ$  окисляется до фосфорной кислоты:



При содержании в нем небольших количеств дифосфина, что является обычным, он склонен к самовоспламенению. При охлаждении льдом дифосфин выделяется из фосфина в виде конденсата. Дифосфин кипит при  $51,7^\circ$ , плавится при  $-99^\circ$ .

## III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Чистый фосфин получают действием воды или лучше калийной щелочи на фосфонийодид  $(\text{PH}_4)\text{I}$ . Как и мышьяковистый водород,  $\text{PH}_3$  может быть получен разложением фосфидов кальция, магния, цинка, алюминия и т. д. Однако при этом способе получения всегда образуется небольшое количество дифосфина. Это же происходит и при получении  $\text{PH}_3$  действием едкого калия на белый фосфор:



По своим химическим свойствам и реакциям  $\text{PH}_3$  занимает среднее положение между аммиаком и мышьяковистым водородом. От последнего он отличается своей способностью образовывать ионы фосфония. Фосфористый водород обладает меньшей восстановительной способностью по сравнению с  $\text{AsH}_3$ , но значительно превосходит в этом отношении аммиак. Специальные реакции  $\text{PH}_3$  приводятся в учебниках неорганической химии.

## IV. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ ФОСФОРИСТОГО ВОДОРОДА

Содержание  $\text{PH}_3$  в количестве около  $800-1000 \text{ см}^3$  в  $1 \text{ м}^3$  воздуха (0,08 до 0,1 об. %) при экспозиции в тече-



ние 5—10 мин является смертельной концентрацией для человека. Симптомы отравления аналогичны симптомам при отравлении  $\text{AsH}_3$ , однако отсутствует сильный гемолиз, появляющийся лишь при достаточном подводе кислорода и при содержании  $\text{PH}_3$  минимум 150—200 мг/м<sup>3</sup> воздуха.

Типичные признаки отравления — рвота, головная боль, удушье, нарушение сердечной деятельности, слабый пульс, большей частью сильное расширение зрачков, боли в области диафрагмы, в подложечной области и затылке. Наблюдается также свистящее дыхание, сухой кашель, головокружение, постепенная потеря сознания; смерть наступает вследствие отека легких, паралича дыхательных центров и сердечных мышц. Если благодаря помощи врачей и удастся спасти жизнь пострадавшему, последствием отравления могут быть заболевания печени и почек. Восприимчивость к действию  $\text{PH}_3$  у различных животных неодинакова. Лягушки по сравнению с теплокровными животными обладают наибольшей сопротивляемостью к действию  $\text{PH}_3$  \*.

## СОЕДИНЕНИЯ УГЛЕРОДА (КАРБОНИЛЫ)

### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Сравнительно высокая токсичность окиси углерода, простой и экономичный способ ее получения привлекли к ней во время первой мировой войны внимание военных химиков. Физические свойства этого газа исключали, однако, возможность применения его в качестве ОВ. Поэтому были сделаны попытки применять вместо окиси углерода карбонилы металлов, т. е. соединения металлов с окисью углерода, так как эти карбонилы в присутствии соответствующих катализаторов разлагаются на металл и СО. Таким катализатором может, например, служить активированный уголь фильтрующей коробки противогаса.

В настоящее время карбонилы металлов, обладающие чрезвычайно большой реакционной способностью,

\* Новейшие работы по токсикологии  $\text{PH}_3$  см. в [8].

представляю  
ческого дей  
нервную сист  
Пока еще  
химическое з  
таллоорганич  
этилсвинец,  
ряда органич  
ты и производ

Однако о  
вследствие св

Группу со  
в 1890 г. Мо  
время к комп  
плексных соеди  
особое место, п  
динационным  
терной особенн  
нию заполненн

В настоящее  
не только из-за  
них как ОВ, но  
цессов при обо  
рых металлов  
ности металлов  
могут применять  
таш). Использо  
леза, в качестве  
время лишь ист  
десятилетия ис  
преимущественн

Известны ка  
молибдена, воль  
ния, осмия, коба  
Здесь рассма  
бониллов металло

\* Полное излож  
соединений можно н  
10\*



представляют интерес больше как вещества общетоксического действия, чем как вещества, действующие на нервную систему.

Пока еще трудно сказать, будут ли иметь военное химическое значение карбонилы металлов и другие металлоорганические соединения, как, например, тетраэтилсвинец, так же как и нервнопаралитические ОВ ряда органических сложных эфиров фосфорной кислоты и производных фторкарбоновых кислот.

Однако они, несомненно, заслуживают внимания вследствие своих токсических свойств.

Группу соединений карбониллов металлов, открытую в 1890 г. Мондом и Лангером, относят в настоящее время к комплексным соединениям. Среди таких комплексных соединений карбонилам металлов принадлежит особое место, поскольку их состав не определяется координационным числом соответствующих металлов. Характерной особенностью их является тенденция к образованию заполненных электронных оболочек\*.

В настоящее время карбонилы представляют интерес не только из-за возможности использовать некоторые из них как ОВ, но и благодаря тому, что ряд важных процессов при обогащении руд, а также получение некоторых металлов в чистом виде основывается на способности металлов к образованию карбониллов. Карбонилы могут применяться и в качестве катализаторов (Митташ). Использование их, и особенно пентакарбонила железа, в качестве антидетонаторов представляет в данное время лишь исторический интерес. В течение последнего десятилетия исследованиями карбониллов занимались преимущественно Хибер и его сотрудники.

## II. КАРБОНИЛЫ МЕТАЛЛОВ

Известны карбонилы следующих металлов: хрома, молибдена, вольфрама, марганца, рения, железа, рутения, осмия, кобальта, родия, иридия, никеля.

Здесь рассматриваются лишь два представителя карбониллов металлов — пентакарбонил железа и тетракар-

\* Полное изложение теоретических основ химии карбонильных соединений можно найти в работе [9].



бонил никеля. Вопрос о том, представляют ли и другие карбонилы интерес с точки зрения военной химии, пока остается открытым.

### III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Пентакарбонил железа

Пентакарбонил железа — желтоватая жидкость, температура кипения  $102,7^{\circ}$  (767 мм рт. ст.), температура плавления  $-20^{\circ}$ . Плотность при  $18^{\circ}$  1,466; теплота испарения 39,45 кал/г. Давление паров при  $18^{\circ}$  18 мм рт. ст., летучесть при той же температуре 310 мг/л. При нагревании до  $200^{\circ}$  пентакарбонил железа разлагается с образованием железа и окиси углерода. В присутствии активированного угля разложение происходит уже при обычной температуре. Под действием воздуха и ультрафиолетовых лучей продуктами разложения являются окись углерода и окись железа. Пентакарбонил железа нерастворим в воде, но хорошо растворяется в большинстве органических растворителей.

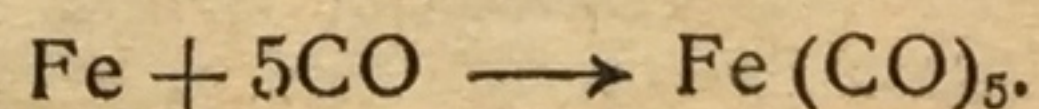
#### Тетракарбонил никеля

Тетракарбонил никеля — бесцветная жидкость, не растворимая в воде, но хорошо растворимая в органических растворителях. Запах ее напоминает запах копти.  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  кипит при  $43^{\circ}$ , затвердевает при  $-25^{\circ}$ ; плотность при  $20^{\circ}$  1,31; при повышенной температуре, а также при воздействии воздуха и ультрафиолетового облучения  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  разлагается.

### IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

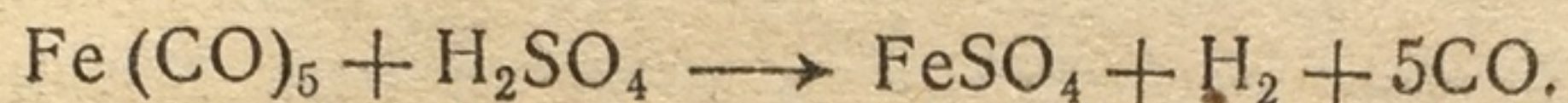
#### Пентакарбонил железа

По данным Монда, пентакарбонил железа получается при действии окиси углерода на размельченное железо при  $150-200^{\circ}$  и давлении 150 атм:



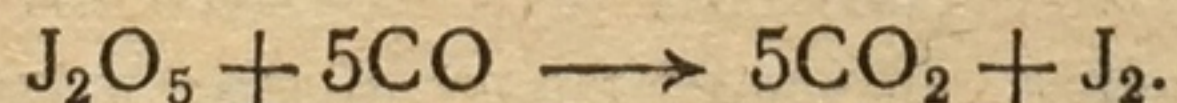


Пентакарбонил железа разлагается при действии воды; перекись водорода разлагает его с образованием коллоидного железа. Хлор бурно реагирует с  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  с образованием хлористого железа и окиси углерода. Концентрированная серная кислота и азотная кислота действуют согласно следующей схеме:



$\text{Fe}(\text{CO})_5$  хорошо растворяется в спиртовом растворе карбоната натрия или карбоната калия и в растворенном состоянии обладает особенно сильными восстанавливающими свойствами: превращает, например, нитробензол в анилин или кетоны в спирты. Для доказательства наличия карбониллов, в частности пентакарбонила железа и тетракарбонила никеля, в простых случаях может быть использована сильная восстановительная способность этих соединений. Таким образом, например, из аммиачного раствора нитрата серебра карбонилы выделяют чистое серебро, а из водного раствора хлористого палладия — палладий.

Другой способ их определения состоит в разложении карбониллов концентрированной серной кислотой и в идентификации металлов при помощи обычных реакций (железо — роданидом аммония или кровавой солью, никель — диметилглиоксимом). Выделяющаяся при этом окись углерода определяется количественно путем взаимодействия ее с йодистоводородной кислотой или пятиокисью йода



Образующийся йод титруют тиосульфатом натрия. После каталитического окисления окись углерода может быть определена в виде двуокиси углерода.

Для обезвреживания карбониллов используется смесь тонко измельченного активированного угля и гопкалита (смесь двуокиси марганца и окиси меди). Активированный уголь способствует разложению карбониллов, а токсичная окись углерода окисляется гопкалитом до нетоксичной двуокиси углерода.



### Тетракарбонил никеля

По способу, предложенному И. Г. Фарбенинду, тетракарбонил никеля получается при действии окиси углерода на нагретый до  $200-250^{\circ}$  медно-никелевый штейн при давлении 200 *ати*. По новому способу тетракарбонилникель получают действием окиси углерода на аммиачный раствор хлорида никеля при  $80^{\circ}$  и давлении 100—200 *ати*. Разложением тетракарбонила никеля при  $200^{\circ}$  и обычном давлении получают никель чистотой до 99,99%. По своим химическим свойствам тетракарбонил никеля весьма похож на пентакарбонил железа. Описание специальных реакций можно найти в соответствующей литературе.

### V. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ КАРБЕНИЛОВ МЕТАЛЛОВ

Карбонилы металлов обладают неодинаковой степенью токсичности. Особенно ядовиты карбонилы, жидкие при нормальных условиях.

Они способны проникать в организм как через органы дыхания, так и вследствие своей чрезвычайно большой растворимости в жирах через кожные покровы и вызывать в организме тяжелые поражения ферментных систем.

Тетракарбонил никеля особенно токсичен. Поэтому он заслуживает более подробного описания. Вследствие сильной восстановительной способности тетракарбонила никеля уже малые дозы при вдыхании вызывают тяжелое поражение слизистой, бронхов и альвеол. Большие дозы вызывают поражение мозга. Появляется кашель, головная боль, лихорадка, повышение температуры, все более усиливающееся головокружение, затем развивается удушье и цианоз. После скрытого периода продолжительностью от получаса до нескольких часов развивается отёк легких, который приводит к смертельному исходу. Однако смерть может наступить и от бронхопневмонии, возникающей вследствие тяжелого поражения эпителия. Мешлин [2] приводит следующее опи-



сание картины отравления средней тяжести студента-химика, которая может считаться типичной:

«При работе с тетракарбонил никеля некоторое количество его паров попало в дыхательные пути студента. Через несколько минут он почувствовал тошноту, головокружение, головную боль. Через полчаса появилась одышка, боли в правом и левом подреберье при каждом вдохе, обильный пот. Пострадавший был помещен в больницу. Состояние через три часа после поражения: производит впечатление тяжелобольного, лежит на спине, боится произвести малейшее движение, сознание ясное. Лицо красное, цианотичное. Жалуется на сильные боли в подложечной области и сильный кашель. Удушье и головокружение. Дыхание поверхностное, учащенное (32); при дыхании раздуваются крылья носа. Пульс 110; температура  $37,6^{\circ}$ ; кровяное давление 115/80.

Рентгенографически определяется подчеркнутый легочный рисунок, особенно справа внизу. Неврологически — отчетливый горизонтальный нистагм. Остальное — без особенностей. Лейкоцитов 17 800, нейтрофилов 90%, палочкоядерных 6,5, мелких лимфоцитов 3,5%. Из-за непрерывной рвоты произведено внутривенное вливание. Для снятия кашля и болей применен дилаудид-атропин. Внутривенное введение кальция не дало эффекта. Под влиянием кислорода наступило некоторое улучшение. Профилактически применен пенициллин.

Течение болезни: все последующие дни больной продолжал оставаться в довольно тяжелом состоянии. На четвертый день дыхание достигло 40 и вошло в норму лишь на седьмой день. Тахикардия держалась в течение трех дней, затем пульс постепенно нормализовался. Несмотря на введение пенициллина, температура больного достигла  $38^{\circ}$  и лишь на пятый день снизилась до нормы. РОЭ ускорилась с 12 мм в 1 час на второй день до 34 мм на пятый день. Из-за непрекращающейся головной боли была произведена люмбальная



пункция (на восьмой день); спинномозговая жидкость без особенностей. Проба с галактозной нагрузкой (на шестой день) отрицательна. Электрокардиограмма: на четвертый день произошла инверсия первоначально положительного зубца Т в отведении III; спустя три дня он снова стал положительным (плоским).

Состояние больного улучшалось медленно: после двухнедельного пребывания в больнице выписался вполне здоровым. Легочный рисунок на рентгенограмме нормализовался.

У другого студента, работавшего в том же помещении, после скрытого периода, длившегося около шести часов, появилась одышка, кашель, рвота, а также обильный пот, чувство жара. Кашель продолжался 3 дня».

Механизм действия карбониллов металлов на организм человека еще не выяснен. Известно лишь, что происходит торможение важных ферментативных реакций.

## ТЕТРАЭТИЛСВИНЕЦ

### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Тетраэтилсвинец уже больше 30 лет добавляется к горючему для моторов как антидетонатор и вследствие большой потребности в нем автомобильной и авиационной промышленности изготавливается в больших количествах.

Чрезвычайная токсичность этого соединения допускает возможность применения его в качестве отравляющего вещества.

Еще в 1932 г. Миленц в статье о дальнейшем развитии химического оружия упомянул о тетраэтилсвинце.

Во время второй мировой войны в Германии проводились практические опыты по применению этого сильного яда в качестве ОВ. Опыты эти, однако, были приостановлены, так как сырьевая база страны и мощность предприятий, производящих тетраэтилсвинец, не в состоянии были бы удовлетворить потребности в случае использо-

вания этого  
лее пригод  
водные сл  
нию «Бюр  
Гильманн  
ше 80 орга  
пригодност  
соединение  
с сотрудни  
Это был три  
соединение  
ствия орга  
носоглотки)  
зывающих

В отно  
ствия интер  
триэтилсвин  
ченная Сон

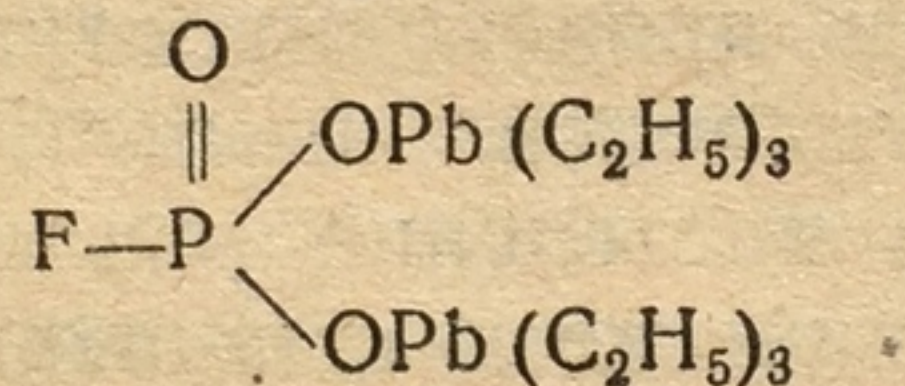
Это соедин  
щество, спо  
в концент  
место при  
ясно показ  
имело бы  
обладающи

Тетраэти  
со сладков  
при 200° с  
рт. ст. 83°;  
на холоде;  
гость пара  
растворим  
рителях, а



вания этого яда для военных целей. Кроме того, наиболее пригодными для химической войны считались производные сложных эфиров фосфорной кислоты. По заданию «Бюро химических военных исследований» США Гильманн получил во время второй мировой войны свыше 80 органических соединений свинца и испытал их на пригодность в качестве ОВ. Интересное органическое соединение свинца получил в 1943 г. Сондерс вместе с сотрудниками в процессе исследований фторацетатов. Это был триэтилфторацетат свинца  $\text{FCH}_2\text{COOPb}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  — соединение, в котором характерные особенности действия органических соединений свинца (раздражение носоглотки) сочетаются с действием фторацетатов, вызывающих судороги.

В отношении комбинированного токсического действия интересна соль фторфосфорной кислоты и окситриэтилсвинца [ди-(триэтилсвинец)фторфосфат], полученная Сондерсом и его сотрудниками:



Это соединение представляет собой кристаллическое вещество, способное сильно раздражать носоглотку даже в концентрациях  $1:10^8$ . Случаи отравления, имевшие место при уничтожении запасов отравляющих веществ, ясно показывают, какие катастрофические последствия имело бы применение тетраэтилсвинца для людей, не обладающих средствами защиты от этого яда.

## II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Тетраэтилсвинец — бесцветная маслянистая жидкость со сладковатым, слегка ароматическим запахом; кипит при  $200^\circ$  с разложением (критическая точка при 13 мм рт. ст.  $83^\circ$ ; плотность 1,62 при  $15^\circ$ ,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Pb}$  устойчив на холоде; выдерживает температуры до  $-156^\circ$ ). Упругость пара при  $20,2^\circ$  0,260 мм рт. ст. Тетраэтилсвинец нерастворим в воде, но растворим в органических растворителях, а также в животных и растительных жирах.



Тетраэтилсвинец, получаемый в 1945 г. в Германии «Ethyl Gmb H» в Берлине и в Гапеле (Westhavelland), служил добавкой к бензину и был пущен в продажу в виде так называемого «флюид-этила» двух сортов: «I-T-флюид» для горючего самолетов и «Q-флюид» для автотранспорта. Флюид-этил содержал до 35,68 вес. % дибромэтана для превращения окиси свинца, образующейся в моторе при сгорании и скапливающейся внутри него, в летучие галогениды свинца.

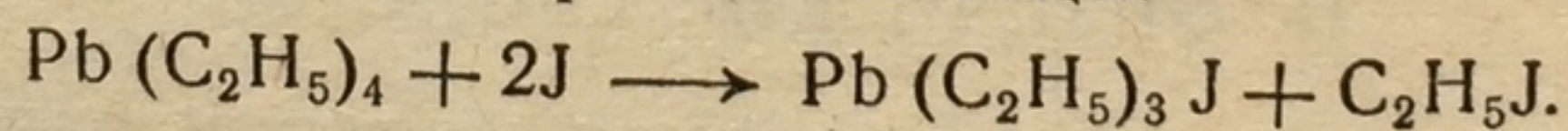
### III. ПОЛУЧЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

При получении тетраэтилсвинца используют сплав свинца и натрия ( $\text{PbNa}_4$ ), который под давлением вступает в реакцию с хлористым этилом:

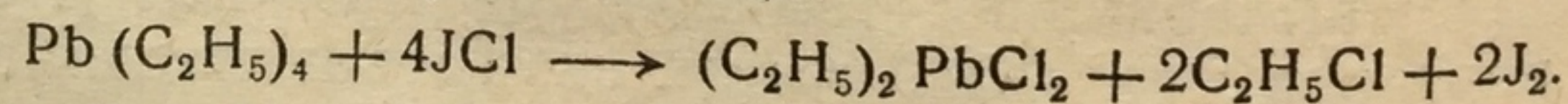


Тетраэтилсвинец очень медленно взаимодействует с водой, при этом происходит ступенчатое замещение этильных групп гидроксильными. При ультрафиолетовом облучении он постепенно разлагается, образуя неустойчивое в химическом отношении соединение, так что действием окисляющих и галогенирующих агентов тетраэтилсвинец можно превращать в неорганические соединения свинца. При этом следует иметь в виду, что образующиеся промежуточные продукты — основные или галогенированные соединения этилсвинца, также весьма токсичны.

Примером частичного галогенирования  $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$  может служить замещение этильных групп на йод в растворе метанола — реакция, важная для аналитического определения тетраэтилсвинца:



К частичному галогенированию приводит также другая весьма важная для аналитического определения реакция его с хлористым йодом, в результате которой образуется диэтилхлорид свинца:



Выпадающий при этом диэтилхлорид свинца отсасывается и растворяется в метаноле, причем устанавли-

вается

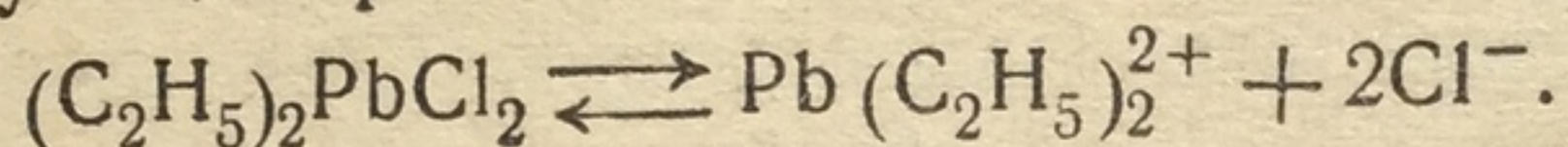
При т  
ной рт  
образо  
Други  
этилсв  
серной  
или су.

Для  
подвер  
смесь  
руемые  
дегаза  
рителям  
керосин  
отмывае  
треблен  
хлорида  
ной кис  
ляции, е  
ском от

Тетра  
самых к  
По срав  
равления  
которыми  
является  
единения  
нию свин  
хорошо  
использо  
тора для  
138 отрав  
В течени  
кратно о



вается следующее равновесие:



При титровании ионов хлора перхлоратом двухвалентной ртути ионы хлора выводятся из равновесия; таким образом можно провести количественное определение. Другим методом аналитического определения тетраэтилсвинца служит разложение его концентрированной серной кислотой и определение свинца в виде сульфата или сульфида.

Для полной дегазации местности или частей здания, подвергшихся заражению тетраэтилсвинцом, используют смесь керосина с сульфурилхлоридом. Легко корродируемые части приборов, менее устойчивые к действию дегазаторов, следует промывать органическими растворителями, в крайнем случае техническим бензином или керосином. При этом большая часть тетраэтилсвинца отмывается. Такие органические растворы после употребления обезвреживаются прибавлением сульфурилхлорида или встряхиванием с концентрированной серной кислотой и могут быть использованы после дистилляции, если только это оправдывает себя в экономическом отношении.

#### IV. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ ТЕТРАЭТИЛСВИНЦА

Тетраэтилсвинец можно по праву назвать одним из самых коварных ядов, поражающих нервную систему. По сравнению с другими свинцовыми отравлениями отравления, вызванные тетраэтилсвинцом, отличаются некоторыми особенностями. Причиной высокой токсичности является чрезвычайно большая растворимость этого соединения в жирах и липоидах, способствующая отложению свинца в нервных клетках. Эта высокая токсичность хорошо известна с 1924 г., когда при изготовлении и использовании этого соединения в качестве антидетонатора для моторного горючего за один год произошло 138 отравлений, из которых 13 оказались смертельными. В течение ряда лет в медицинской литературе неоднократно описывались случаи отравления тетраэтилсвин-



цом, вызванные либо небрежным обращением с ним, либо незнанием его ядовитых свойств, хотя общество по производству этил-флюида и разработало специальные правила безопасности.

После 1945 г. при работах по демонтажированию заводов, производивших тетраэтилсвинец, произошло несколько случаев тяжелых отравлений.

В связи с этим здесь приводится одна из многих описанных в литературе историй болезни, которая может считаться типичной [10].

«Пациент отравился тетраэтилсвинцом зимой 1949—1950 гг. во время работы, связанной с получением свинца из отходов, но не обратился к врачу, так как недомогание было очень легким. Через 6 недель после возобновления работы со свинцом у него появились головные боли, головокружение, по временам темнело в глазах, затем развились мышечные и суставные боли, беспокойный сон, кошмары, затруднение при ходьбе и речи; больной потерял аппетит.

По истечении двух недель он был обследован. 42-летний больной был в состоянии крайнего истощения (рост 165 см, вес 54 кг). При обследовании выявлена следующая патология: рефлексы равномерно повышены с обеих сторон, походка неуверенная, речь затрудненная и медленная.

Кровяное давление понижено (115/80); РОЭ несколько ускорена (10/25); температура 36°; пульс 48 в 1 мин. Анализ крови не выявил каких-либо особых изменений; некоторые функциональные пробы печени указывали на незначительную степень ее повреждения [Вельтманн: проба Така-Ара (+); содержание билирубина в плазме 0,96‰]. Содержание свинца в моче составляло 0,348 мг/л, в крови 0,03 мг%.

К вечеру второго дня пребывания в больнице у пострадавшего неожиданно проявилось выраженное психическое расстройство с двигательным беспокойством. У него возникла мания преследования, он буйствовал в палате и, несмотря на физическое истощение, проявил такую силу, что его

ТОКСИЧ

Токсич  
прошлого  
и особен  
рый в 1896  
сусной кис  
Хотя в  
шее колич



с трудом удерживало несколько человек. Его поместили в изолятор, где в течение трех дней применяли седативные препараты — люминал, хлоралгидрат.

Постепенно мозговые явления прошли. На третьей неделе он начал прибавлять в весе, но гипотония сохранялась до выписки из больницы, температура стала нормальной. Когда на тридцать восьмой день его выписали из больницы, речь и походка были нормальны».

В приведенном здесь случае речь идет об отравлении средней тяжести.

При острых тяжелых отравлениях появляются маниакальный и шизофренический бред, понижается температура, кровяное давление, повышаются рефлексy. Если благодаря своевременной медицинской помощи удастся предотвратить смертельный исход, то симптомы болезни, продолжающейся обычно несколько недель и месяцев, постепенно исчезают без рецидивов. Однако при частом вдыхании паров тетраэтилсвинца или резорбции минимальные количества яда могут вызывать симптомы хронического отравления свинцом с характерными неврологическими и мозговыми явлениями. По новейшим данным, при отравлении тетраэтилсвинцом происходит подавление активности ферментов. По-видимому, это объясняется тем, что сульфгидрильные группы ферментов и некоторых белковых веществ способны образовывать со свинцом стабильные комплексы.

## ТОКСИЧНЫЕ ФТОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Токсичные фторорганические соединения известны с прошлого столетия. Открытие фторкарбоновых кислот и особенно фторацетатов принадлежит Свартсу, который в 1896 г. впервые получил метиловый эфир фторуксусной кислоты.

Хотя в последующие годы было синтезировано большое количество производных фторкарбоновых кислот,



все же высокая токсичность этого класса соединений не привлекала к себе достаточного внимания.

Систематическое исследование токсичных фторорганических соединений началось в 1934 г., когда Шрадер по заданию И. Г. Фарбениндурии начал исследование органических фторидов кислот и их применения как средств защиты растений в борьбе с вредителями.

Уже первые опыты привели к получению фторида метансульфокислоты, напоминающего по своей токсичности синильную кислоту. Токсические свойства этого соединения, полученного в 1932 г. Девисом и Диком в Англии, были правильно оценены только на заводе И. Г. Фарбениндурии в Эльберфельде Шрадером, Гроссом и Кюкенталем. Так как фторангидрид метансульфокислоты слишком сильно абсорбируется зерном и продуктами питания, которые на длительное время становятся непригодными для употребления, то этот яд не получил применения в борьбе с вредителями сельского хозяйства. В ходе работ Шрадер и его сотрудники получили также многочисленные сложные эфиры  $\beta$ -фторэтилового спирта (этиленфторгидрина) с неорганическими и органическими кислотами. Таким путем удалось впервые получить синтетические вещества, обладающие весьма сильными инсектицидными свойствами. Гросс обнаружил высокую токсичность  $\beta$ -фторэтилового спирта (этиленфторгидрина) и его производных для людей и животных. Это обстоятельство заставило отказаться от применения его для борьбы с вредителями растений, к тому же при техническом получении  $\beta$ -фторэтилового спирта возникли серьезные трудности, так что, несмотря на некоторые успехи, достигнутые Шрадером, работы по исследованию этих соединений были прекращены.

Во время второй мировой войны в Англии Мак-Комби, Сондерс и другие в своих исследовательских работах по изысканию новых отравляющих веществ независимо от работ И. Г. Фарбениндурии также обнаружили токсические свойства  $\beta$ -фторэтилового спирта и его производных.

Польский ученый Грицкевич-Трохимовский и другие незадолго до войны исследовали  $\beta$ -фторэтиловый спирт,

а также  
зультаты  
англича  
кованы  
гда иссл  
паралле  
Еще  
работ н  
ее сложн  
ствие эт  
ных.

Эти  
зависимо  
Польше  
вал герм  
фториров  
их в кач  
эфиров  
время вт  
работы  
целью из  
цессе эти  
лучили в  
ной кисл  
считались  
шении эф  
работа с  
в 1952 г.

Произ  
время вто  
питьевой  
вкуса. Не  
значение  
Соедин  
использов  
примерно  
а) нез  
вых кисл  
б) сло  
фторкарб



а также фторированные эфиры карбоновых кислот. Результаты этих исследований, подобно исследованиям англичан и результатам Шрадера, смогли быть опубликованы лишь после второй мировой войны. Только тогда исследователи узнали о том, что их работы велись параллельно.

Еще в 1938 г. Шрадер и его сотрудники в ходе своих работ натолкнулись на монофторуксусную кислоту и ее сложные эфиры и отметили сильное токсическое действие этого класса соединений на организмы теплокровных.

Эти исследования были тогда засекречены. Но независимо аналогичные результаты были достигнуты в Польше и в Англии. Не известно, какое значение придавал германский Генеральный штаб сложным эфирам фторированных кислот с точки зрения использования их в качестве ОВ. Работы по исследованию сложных эфиров фторуксусной кислоты, производившиеся во время второй мировой войны в Англии, в особенности работы Мак-Комби и Сондерса, были предприняты с целью изыскания новых отравляющих веществ. В процессе этих работ названные исследователи, правда, получили весьма эффективные сложные эфиры фосфорной кислоты, однако в английской армии, по-видимому, считались более важными в военно-химическом отношении эфиры фторкарбоновых кислот. Первая большая работа о фторацетатах как ОВ была опубликована в 1952 г. (Сартори).

Производные фторкарбоновых кислот считались во время второй мировой войны пригодными для заражения питьевой воды, так как они не имеют ни запаха, ни вкуса. Несомненно, что для этой цели они сохраняют свое значение и впредь.

Соединения фторкарбоновых кислот, пригодные для использования в качестве ОВ, можно классифицировать примерно следующим образом:

- а) незамещенные сложные эфиры  $\omega$ -фторкарбоновых кислот;
- б) сложные эфиры  $\beta$ -фторэтилового спирта и  $\omega$ -фторкарбоновых кислот;



в) производные  $\beta$ -фторэтилового спирта, а также производные фторкарбоновых кислот (например, нитрилы, амины, галогениды).

В литературе производные фторкарбоновых кислот рассматривались до сих пор все вместе как соединения, важные в военном отношении, без выделения отдельных соединений, как, например, у органических сложных эфиров фосфорной кислоты: табун, зарин, зоман. В данном сообщении автор придерживается такого же метода рассмотрения.

## II. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Незамещенные сложные эфиры  $\omega$ -фторзамещенных карбоновых кислот представляют собой обычно бесцветные жидкости со слабым запахом, напоминающим запах фруктов. Наиболее известным представителем этой группы является метиловый эфир монофторуксусной кислоты. Этот эфир был первым производным фторзамещенной карбоновой кислоты, который можно было рассматривать как боевое отравляющее вещество.

Метилфторацетат (МФА) — бесцветная жидкость, почти без запаха, кипящая при  $104^\circ$  и застывающая при  $-32^\circ$ . Плотность (по Сондерсу)  $d_4^{20}$  1,1744 и коэффициент преломления  $n_D^{20}$  1,3679. Токсичность метилфторацетата 0,1 мг/л для кроликов, морских свинок и вшей ( $LC_{50}$  соответствует концентрации в миллиграммах на литр, необходимой для того, чтобы в течение 10 мин убить 50% животных, находящихся в зараженной атмосфере). Смертельная концентрация ( $LC_{50}$ ) для кроликов при внутривенных инъекциях составляет 0,25 мг/кг.  $LC_{50}$  для лягушек очень высока, при подкожных инъекциях 150 мг/кг\*.

Метилфторацетат растворим в обычных органических растворителях, а также в  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфиде. По Сондерсу, растворимость в воде составляет примерно 15%.

\* В 1944 г. Сондерс синтезировал в семь раз более токсичный этиловый эфир 5-фторкапроновой кислоты и в одиннадцать раз более токсичный фторэтиловый эфир фторкапроновой кислоты, однако эти соединения представляют только теоретический интерес.



$\beta$ -Фторэтиловый эфир фторуксусной кислоты — наиболее известный представитель  $\beta$ -фторэтиловых эфиров  $\omega$ -фторзамещенных карбоновых кислот. Бесцветная, почти лишенная запаха жидкость, которая при 760 мм рт. ст. кипит при  $158^\circ$  (температура кипения при 58 мм рт. ст.  $90,5-91^\circ$ ). Застывает при  $-25,4^\circ$ . Плотность при  $20^\circ$  1,29. Давление пара при  $15^\circ$  1,28 мм рт. ст.  $LC_{50}$  для кроликов равна 0,05 мг/л.

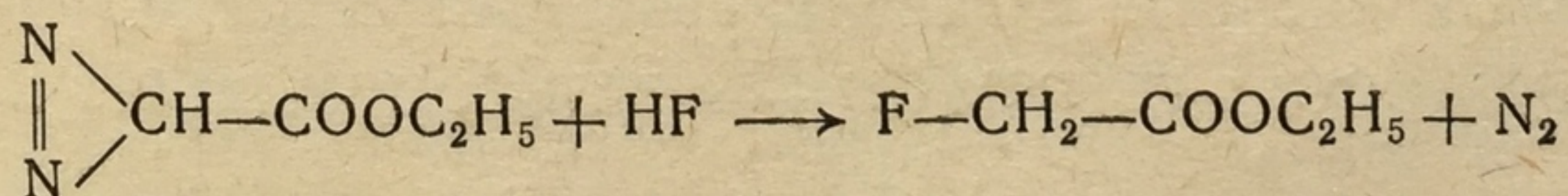
Этиленфторгидрин — бесцветная жидкость, кипящая при  $104,5^\circ$ , с запахом, напоминающим этиловый спирт. Температура затвердевания  $-43^\circ$ . Плотность при  $20^\circ$  1,104. Давление пара при  $15^\circ$  14,3 мм рт. ст. Значения  $LD_{50}$  и  $LC_{50}$  соответствуют значениям для метилфторацетата. Собаки особенно чувствительны к этиленфторгидрину; подкожная инъекция 0,1 мг/кг веса тела может убить собаку. Вещество смешивается с водой в любых соотношениях.

### III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В литературе описаны многочисленные способы получения незамещенных сложных эфиров  $\omega$ -фторкарбоновых кислот. В качестве примера получения метилового эфира фторуксусной кислоты следует привести метод Грицкевич-Трохимовского, а также метод Мак-Комби, согласно которым метиловый эфир хлоруксусной кислоты нагревается с избытком фтористого калия в автоклаве:



Для получения этилового эфира Йонас и Шрадер еще до второй мировой войны в Леверкузене использовали реакцию этилового эфира диазоуксусной кислоты с плавиковой кислотой:



Реакции незамещенных сложных эфиров монофторкарбоновой кислоты можно показать на примере метилового эфира фторуксусной кислоты.



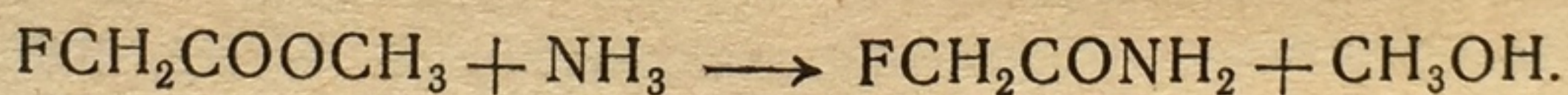
Эти фторзамещенные сложные эфиры очень устойчивы по отношению к воде. Гидролиз метилового эфира фторуксусной кислоты протекает по уравнению



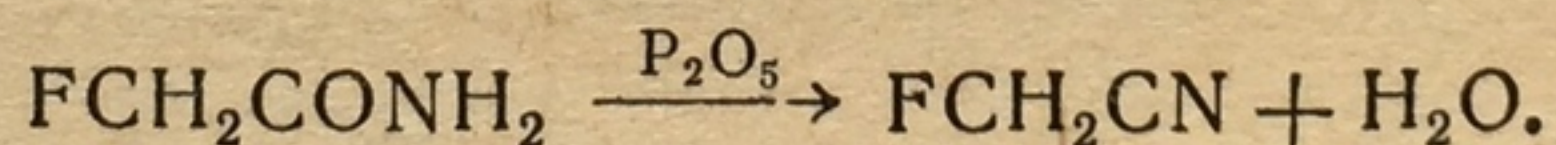
При нормальной температуре гидролиз протекает очень медленно (в течение 60 час гидролизуется лишь 2,5%). При 25° 50% сложного эфира гидролитически расщепляется лишь через 14 дней. Щелочи и кислоты ускоряют гидролиз, однако образующаяся фторуксусная кислота также токсична, поэтому реакция гидролиза не может быть использована для дегазации его, как это имеет место, например, в случае фосгена. Лишь после кипячения в течение 20 час со спиртовым раствором углекислого калия с обратным холодильником 50% сложного метилового эфира фторуксусной кислоты разлагаются с образованием фтористого калия (Сондерс).

Раствор гипохлорита натрия или суспензия хлорной извести очень медленно разрушают метиловый эфир фторуксусной кислоты.

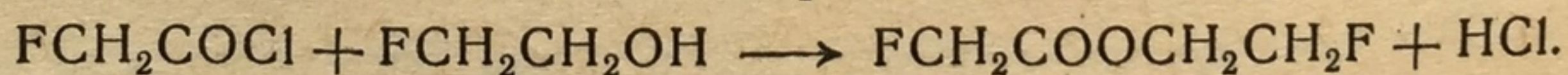
Сильные окислители, такие, как перманганат калия или хромовая смесь, полностью разрушают его. Водный раствор аммиака легко превращает метиловый эфир фторуксусной кислоты в высокотоксичный фторацетамид:



Фторацетамид переводится в свою очередь пятиокисью фосфора в токсичный фторацетонитрил:



В 1943 г. впервые для получения β-фторэтилового эфира фторуксусной кислоты использовалась известная реакция между галоидангидридом галоидированной карбоновой кислоты и галоидированным спиртом:



По отношению к гидролизующим и окисляющим реагентам фторэтиловые эфиры фторкарбоновой кислоты очень устойчивы. Сильные окислители, например хромовая кислота, полностью разрушают эти соединения.

Металлы реагируют с дукты ко ясен.

Для по многочисл назвать по калия:

Cl—C

Эту реакци

Так же новой кисл действию о ния этиленф смесь про раствором п приводит л сусной кис при нагрева нием α-хлор хлористого фид — соеди ствами, пох рует с β-фто нием β-фтор

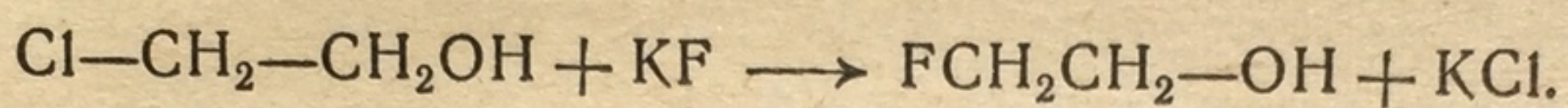
β-Фторэтил слизистую о реагирует с (β-фторэтил) центральную опубликован ниях для ний, особенн кислот.

Для несл фтора, соде можно испо растворимый



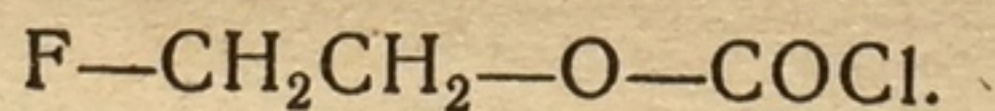
Металлический натрий или алкоголяты натрия бурно реагируют с этими сложными эфирами и образуют продукты конденсации, состав которых еще не совсем выяснен.

Для получения  $\beta$ -фторэтилового спирта разработаны многочисленные методы. В качестве примера следует назвать получение из этиленхлоргидрина и фтористого калия:



Эту реакцию проводят при  $135^\circ$  в автоклаве.

Так же как и производные фторзамещенной карбоновой кислоты, этиленфторгидрин весьма устойчив к действию окислителей. Так, например, реакция окисления этиленфторгидрина до фторацетальдегида хромовой смесью протекает лишь в небольшой степени. Окисление раствором перманганата калия в щелочной среде также приводит лишь к незначительным количествам фторуксусной кислоты. Хлористый тионил взаимодействует при нагревании с  $\beta$ -фторэтиловым спиртом с образованием  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фторэтана. По Шрадеру при действии хлористого тионила образуется  $\beta, \beta$ -дифтордиэтилсульфид — соединение, обладающее инсектицидными свойствами, похожими на свойства никотина. Фосген реагирует с  $\beta$ -фторэтиловым спиртом уже при  $0^\circ$  с образованием  $\beta$ -фторэтилхлоркарбоната



$\beta$ -Фторэтилхлоркарбонат действует раздражающе на слизистую оболочку. Треххлористый фосфор в пиридине реагирует с этиленфторгидрином с образованием три-( $\beta$ -фторэтил)фосфита  $(\text{FCH}_2\text{CH}_2-\text{O})_3\text{P}$ , поражающего центральную нервную систему. В литературе до сих пор опубликовано очень мало материалов об избирательных реакциях для идентификации фторорганических соединений, особенно производных фторзамещенных карбоновых кислот.

Для неспецифического количественного определения фтора, содержащегося в органических соединениях, можно использовать превращения данного вещества в растворимый фторид, который определяется обычным



путем (например, в аппарате Викбольда). Для определения паров фторацетата в воздухе последний пропускают через высший спирт (обычно гексиловый), в котором фтористые соединения абсорбируются; раствор органического вещества сжигается с металлическим натрием. Фторид может быть затем определен обычным способом. В водном растворе подобное разложение может происходить путем кипячения с надхлорной кислотой или периодатом. Для качественного определения монофторуксусной кислоты можно использовать образование тиоиндоксила в результате реакции между монофторуксусной кислотой и тиосалициловой кислотой и его окисление кислородом воздуха в присутствии щелочи и железосинеродистого калия до тиоиндиго.

#### IV. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ ПРОИЗВОДНЫХ ФТОРЗАМЕЩЕННОЙ КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Прежде всего следует рассмотреть действие как неорганических, так и органических фтористых соединений на организм человека и высших животных. Приссокс в 1945 г. указал на четыре характерные области действия фторсодержащих соединений на организм:

- 1) судорожно-паралитическое действие, которое можно сравнить с действием соединений, вызывающих осаждение кальция, таких, например, как щавелевая или лимонная кислоты; оно проявляется в более или менее выраженном судорожном состоянии, отсюда и название «судорожно-паралитический газ»;
- 2) действие на углеводный обмен, которое состоит в блокаде превращения гексозомоно- и гексозодифосфатов и, следовательно, в блокаде образования молочнокислоты;
- 3) подавление активности холинэстеразы и связанное с этим преобладание тонуса парасимпатической системы вследствие накопления в тканях избытка ацетилхолина;
- 4) действие на щитовидную железу, в которой фтор выступает как антагонист йода.

Для токсических водных характеристик областей видятальные о токсических соединениях фтористых в водном растворе. Сравнение водных фтористых алифатических тана и галогенов, что решающей д

У сложных карбоновых связь C—F, способность одной стороны единении слескислоты к фтор можетных фторкарбонным промежуточными

По Сондерс токсические Известно, многих других in vitro. Ли ферментов кислоту, котбитор акониктапов цикломому, и лежения [11].

Чтобы в фторзамещенных видов животных Совпадение



Для токсичных органических фторорганических производных характерна главным образом третья из указанных областей действия, однако следует учитывать и остальные виды действий. Имеются экспериментальные данные о том, что ион фтора, полученный из неорганических соединений, и ион фтора, образующийся из органических фтористых соединений, действуют в физиологическом отношении примерно одинаково.

Сравнение высокотоксичных алифатических производных фторкарбоновой кислоты с почти нетоксичными алифатическими фторуглеродами типа галоидфторметана и галоидфторэтана позволяет сделать предположение, что прочность фторуглеродной связи является решающей для определения степени токсичности.

У сложных эфиров или других производных фторкарбоновых кислот карбоксильная группа ослабляет связь  $C-F$ , благодаря чему повышается реакционная способность атома фтора. Это может выражаться, с одной стороны, в особенно легко происходящем присоединении сложного эфира фторзамещенной карбоновой кислоты к ферментативным группам, с другой стороны, фтор может легко отщепляться от обычных производных фторкарбоновой кислоты и присоединяться к важным промежуточным продуктам обмена веществ.

По Сондерсу, не атом или ион фтора определяет токсические свойства, а группа  $FCN_2-CO-$  \*.

Известно, что фторуксусная кислота в отличие от многих других ядов не оказывает влияния на ферменты *in vitro*. Лишь в организме (*in vivo*) под действием ферментов она превращается в монофторлимонную кислоту, которая в свою очередь действует как ингибитор аконитазы, фермента, регулирующего один из этапов цикла трикарбоновых кислот. Это, по-видимому, и лежит в основе токсического действия соединения [11].

Чтобы вызвать явления отравления производными фторзамещенной карбоновой кислоты, для различных видов животных необходимы различные концентрации. Совпадение результатов опытов для различных видов

\* См. стр. 35—36 этой книги.



животных основано на том факте, что даже при летальных концентрациях типичные симптомы появляются только после скрытого периода в 30—40 мин. Для монофторуксусной кислоты Петерс сообщил интересные экспериментальные данные. Так, например, собаку убивает уже 0,06 мг/кг монофторуксусной кислоты, кролика — 0,2 мг/кг, обезьяну — примерно 15 мг/кг; жаба выживает при применении сравнительно очень большой дозы в 500 мг/кг (в зависимости от условий).

Значения  $LD_{50}$  при внутренних инъекциях метилфтор-ацетата почти такие же, как и вышеназванные значения для монофторзамещенной кислоты. О токсическом действии на человека имеются противоречивые данные. Летальная доза монофторуксусной кислоты для человека в 50 раз больше летальной дозы для собаки.

По данным Грицкевич-Трохимовского, лошадь, выпившая ведро воды, к которой было добавлено лишь несколько капель монофторуксусной кислоты, погибла. Собаки, которых накормили мясом этой лошади, погибли, съев небольшое количество этого мяса.

Интересный случай отравления сообщают Гайдузек и сотрудники. Двухгодовалый негритянский мальчик облизал бутылку, в которой находился инсектофунгицид 1080 (натрийфторацетат), через 6 час мальчик был доставлен в клинику с продолжительной рвотой, ненормальным дыханием и пульсом, а также судорогами. Ему ввели внутривенно глюконат кальция, после чего судороги сразу прекратились, однако через несколько часов и также в последующие два дня наступили тонические судороги. На третий день повторившаяся остановка дыхания потребовала применения искусственного дыхания и введения кислорода. Примерно через 100 час после наступления первых явлений отравления состояние больного очень быстро улучшилось, и через 6 дней можно было отметить полное выздоровление.

По данным Гилбера и сотрудников, подкожные и внутримышечные инъекции большинства алкилфторацетатов в количестве от 5 до 10 мг/кг у 60—100% животных (крыс) приводят к смерти.

Характерные симптомы поражения фторзамещенной карбоновой кислотой в эксперименте на животных сле-

дующие: по-  
мышц голо-  
скание и де-  
тера, опис-  
вает особо  
щенный пул-  
Признаки д-  
кие же, как  
однако скры-  
вследствие о-  
та до фтору-  
основными пр-  
сердечные си-  
рушение фун-  
ядных эти де-  
тельны к дейс-

ОКАЗАНИЕ

П

РАС

1. помощь п

Быстрое уд-  
требование пр-  
ния следует не-  
ние, которое пр-  
и прекращать т-  
знаки смерти. М-  
отравлениях син-  
сини или еще  
натрия, а также  
утверждает, что  
нитритом при си-  
не способствует  
ству только про-  
В этой про-  
инструкцию свя-  
кой фирмой о пе-  
по



дующие: потеря аппетита, тремор, клонические спазмы мышц головы и шеи, непроизвольное частое мочеиспускание и дефекация, подергивания судорожного характера, опистонус и расширение зрачков. Гильман указывает особо на нарушения сердечной деятельности, учащенный пульс, экстрасистолию и трепетание желудочков. Признаки действия этиленфторгидрина в принципе такие же, как симптомы при отравлении фторацетатом, однако скрытый период несколько больше (вероятно, вследствие окисления фторзамещенного этилового спирта до фторуксусной кислоты). Сондерс сообщает, что основными признаками действия являются у травоядных сердечные симптомы, а у плотоядных — судороги и нарушение функций центральной нервной системы. У всеядных эти действия комбинируются. Рыбы не чувствительны к действию фторацетатов.

## ОКАЗАНИЕ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ЯДАМИ, РАССМОТРЕННЫМИ В ГЛАВЕ 2

### 1. ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СИНИЛЬНОЙ КИСЛОТОЙ

Быстрое удаление из зараженной зоны — основное требование при оказании помощи. При остановке дыхания следует немедленно применить искусственное дыхание, которое продолжать и при мнимой остановке сердца и прекращать только тогда, когда появятся явные признаки смерти. Мошлин придает большое значение при отравлениях синильной кислотой инъекции метиленовой сини или еще лучше нитрита натрия и гипосульфита натрия, а также вдыхание амилнитрита. Напротив, Мюнч утверждает, что обработка нитритом натрия или амилнитритом при сильных отравлениях синильной кислотой не способствует спасению жизни, и придает этому средству только профилактическое значение.

В этой связи целесообразно вторично привести инструкцию о первой помощи, разработанную немецкой фирмой по отделению золота и серебра от руд и



разделению золота и серебра (DEGUSSA) во Франк-фурте-на-Майне в формулировке Росслера\*.

«Сохранять спокойствие! Быстро действовать!

Вынести пострадавшего из зараженной зоны; тотчас удалить стесняющие тело части одежды, не допускать охлаждения пациента (накрывание, грелки) и через второго помощника вызвать санитаров и врача.

а) Если пострадавший находится еще в сознании, то в течение 5 мин разбивать ампулы с амилнитритом и давать вдыхать больному в течение 10—15 сек, но в общем не более 8 раз. В случае если цианиды попали внутрь при глотании, готовят смесь 2 г сульфата железа (II) и 10 г окиси магния в 100 см<sup>3</sup> и дают выпить эту смесь пострадавшему, чтобы вызвать рвоту (ни в коем случае не давать при потере сознания).

б) Если пострадавший без сознания, то немедленно провести энергичное искусственное дыхание по методу Шефера или при помощи кислорода воздуха или аппарата «искусственные легкие». Дать амилнитрит (как это описано в пункте а) и ввести дополнительно под кожу 2 см<sup>3</sup> лобелина и 1,7 см<sup>3</sup> корамина\*\*. Не прекращать искусственное дыхание, особенно при доставке в больницу, и производить его до возвращения сознания у пациента. Как только прибудет врач, рекомендуется, чтобы он медленно ввел 10 см<sup>3</sup> 4%-ного раствора нитрита натрия и в заключение той же иглой для инъекции — 25 см<sup>3</sup> 50%-ного раствора тиосульфата натрия. Любая доза опия или ему подобных препаратов противопоказана.

в) Если цианид попал в рану или ссадину на коже и брызги синильной кислоты попали на кожу, то эти места следует тщательно промыть водой и затем 5%-ным раствором бикарбоната натрия.

\* Цитировано на основании публикации, сделанной этой фирмой [14], «Научные данные о цианидах и синильной кислоте», 1955, стр. 7.

\*\* В Германской Демократической Республике корамину соответствует корвинол, или ситокор.



Места ожогов от расплавленного цианида должен обрабатывать врач. При попадании брызг в глаза провести особенно тщательное и длительное промывание и доставить пострадавшего к главному врачу».

## II. ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЫШЬЯКОВИСТЫМ ВОДОРОДОМ

При прекращении дыхания необходимо дать кислород. Тотчас через врача назначить БАЛ (димеркаптопропанол) \*. Для подщелачивания мочи рекомендуется систематически назначать  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и цитрат натрия. Иногда для возбуждения диуреза целесообразно вводить внутривенно изотонические растворы бикарбоната натрия. Рекомендуется также вводить большие количества жидкости, в том числе глюкозу. При явлениях коллапса применяют периферическое стимулирование.

## III. ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФОСФОРИСТЫМ ВОДОРОДОМ

Данных о первой помощи, применяющейся при отравлении фосфористым водородом, и о лечении довольно мало. Рекомендуется вдыхание кислорода и прием препаратов для повышения сердечной деятельности и улучшения кровообращения, а также внутривенное введение глюконата кальция и тиосульфата натрия (Мюнч и Мошлин).

## IV. ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КАРБОНИЛАМИ МЕТАЛЛОВ

При отравлении тетракарбонил никеля Мошлин рекомендует следующее лечение: при тяжелых отравлениях, сильном кашле и воспалительных плевральных

---

\* БАЛ — одно из укоренившихся в международной медицинской литературе сокращенное обозначение британского антилюизита. Оно продается под самыми различными торговыми названиями; в ГДР, например, как дитиоглицерин.



явлениях прием смеси 2 мг дилаудида и от 0,25 до 0,5 мг атропина в течение 4—6 час. Для профилактики вторичной бронхопневмонии и гнойного бронхита ежедневно вводят 900 000 единиц пенициллина и 1 г стрептомицина. Вопрос о целесообразности применения БАЛ не решен. При отравлении пентакарбонилем железа важнейшим терапевтическим средством является кальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты. Мошлин предостерегает от применения БАЛ, потому что комплексное соединение железа с БАЛ также должно быть чрезвычайно токсичным.

#### V. ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ТЕТРАЭТИЛСВИНЦОМ

Участки кожи, на которые попал тетраэтилсвинец, следует немедленно основательно промыть керосином, петролейным эфиром или бензолом в течение 10—15 мин. Забрызганные участки одежды тотчас удалить. При отравлениях средней степени Мошлин рекомендует наряду с быстрым удалением из опасной зоны прием больших доз витамина В<sub>1</sub>, а также успокаивающих и снотворных средств.

Благотворно действует пребывание на сильно возвышенной местности; при отравлениях легкой степени выздоровление в этом случае наступает через несколько недель.

Случаи выздоровления при тяжелых отравлениях в литературе до сих пор не описаны.

В качестве профилактической меры рекомендуется цистамин (2-меркаптоэтиламин). От применения морфия и аналогичных ему соединений, а также хлоральгидрата следует воздержаться. Тагер рекомендует щелочную терапию. Желательно содержание пострадавшего в клинике или психиатрическом заведении.

#### VI. ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФТОРАЦЕТАТОМ

О терапии отравлений фторацетатом известно мало. Гиттер рекомендует в случае отравления фторуксусной кислотой ацетамид. Гюстенс с сотрудниками указывает



на значение возможно быстрого приема этилового спирта. Туртеллотт и Кун в опытах над животными обнаружили благотворное действие барбитуратов в сочетании с этиловым спиртом.

Согласно данным Ченовес с сотрудниками, глицеринмоноацетат должен быть лучшим средством лечения при отравлениях фторацетатами. Однако сообщений из клиники об этом еще нет.



## Г Л А В А 3

В главе 3 специальной части рассматриваются яды, тормозящие (ингибирующие) жизненно важные ферментные системы, т. е. в более широком смысле — кровяные и нервные яды.

Некоторые из этих ядов предусматривалось применять в качестве отравляющих веществ во время второй мировой войны. Отравляющие вещества — органические производные фосфорной кислоты — причисляют в настоящее время к важнейшим средствам химического оружия, поэтому ниже подробно рассматриваются эфиры фосфорной кислоты.

### СИЛЬНОТОКСИЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЭФИРОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

#### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

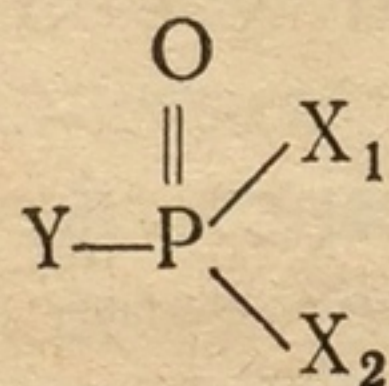
Наряду с огромным промышленным значением неорганических соединений фосфора (напомним хотя бы о роли фосфатов в качестве удобрений) постоянно растет значение органических соединений фосфора как в биохимическом, так и в индустриально-техническом отношении. Фосфор относят к жизненно важным элементам, так как он прежде всего в виде фосфатных групп занимает центральное место в биохимических процессах обмена веществ. Образующиеся при окислительном фосфорилировании из неорганических фосфатов органические производные фосфорной кислоты имеют в энергетических процессах организма решающее значение. Благодаря трансфосфорилированию возможно протекание биохимических реакций, которые без наличия энергетически богатых фосфатных связей могли бы осуществ-



ляться только в незначительной степени. Цикл реакций фосфорилирования с образованием в качестве промежуточного продукта аденозинтрифосфата причисляется к числу важнейших и интереснейших реакций биохимии.

Наряду с биохимическим значением фосфора следует также указать в общих чертах на научно-техническое и промышленное значение его синтетических органических производных. Фосфорсодержащие растворители, мягчители, ускорители вулканизации каучука, а также вспомогательные средства в текстильной промышленности и медикаменты приобретают все возрастающее значение наряду со средствами защиты растений и борьбы с вредителями. Последние будут разбираться более обстоятельно. Еще 25 лет назад синтетические органические соединения фосфора представляли интерес лишь в качестве объектов научных исследований.

Все рассмотренные здесь органические производные фосфорной кислоты выражаются следующей основной структурной формулой:



В эфирах фосфорной кислоты, которые будут разобраны ниже, Y представляет собой атом галоида, циан-группу или ацильную группировку, как, например,  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  или  $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ .  $\text{X}_1$  и  $\text{X}_2$  — алкоксильные остатки (OR), алкильные или циклоалкильные ( $-\text{R}$ ), а также диалкиламиногруппы ( $-\text{NR}_2$ ).

Молекулы синтетических средств борьбы с вредителями растений могут содержать вместо X и Y (в основной формуле) и другие химические группы. Приведенная выше формула уже в 1937 г. была постулирована Шрадером и приведена в секретном патенте 169/39. Исходя из этого принципа строения, в прошедшие двадцать лет были проведены синтезы большинства важнейших производных фосфорной кислоты.

К обсуждаемым эфирам фосфорной кислоты причисляются наиболее токсичные представители этого класса соединений, которые известны в научной литературе. Тео-



ретиически вполне возможно, что в настоящее время арсенал химических боевых веществ владеет гораздо более токсичными соединениями, однако конкретные научные данные пока не опубликованы.

Последовательность расположения соединений в этом разделе произвольна, и поэтому она не указывает на степень военно-химического значения отдельных соединений.

## II. К ИСТОРИИ ВОПРОСА

Синтетические органические эфиры фосфорной кислоты были уже известны в первой половине XIX века. Михаэлис и его ученики в конце XIX века начали систематическое изучение этих соединений. Прежним исследователям были известны токсические свойства некоторой части полученных и исследованных соединений, однако химики, привыкшие к обращению с сильными ядами, не придали им особого значения. Даже когда в 1932 г. Ланге и Крюгер указали на особо токсические свойства диалкилфторфосфатов и привели описание некоторых симптомов отравления, которые появляются при действии таких эфиров фосфорной кислоты, никто не предполагал практически использовать эти наблюдения. Химикам И. Г. Фарбениндуэстри — доктору Шрадеру и группе его сотрудников (Кюкенталю, Вирту, Гехту, Гроссу и др.) — первым удалось обнаружить как положительные, так и отрицательные свойства веществ этого класса.

В 1934 г. Шрадер получил от руководителя главной научно-исследовательской лаборатории в Леверкузене Байера поручение разработать средства защиты растений, не зависящие от импорта по исходному сырью. К этому времени мало заметный элемент фтор привлек внимание химиков. Поэтому была предпринята попытка испытать органические фторсодержащие кислоты в качестве инсектицидов. Хотя работы Шрадера и привели к интересным научным результатам и в ряду фторпроизводных метансульфофосфорной кислоты и фторэтилового спирта были найдены многочисленные эффективные инсектицидные вещества, однако вследствие очень сильного токсического действия этих соединений на организм тепло-

кровных их нель  
тицидов. Поэт  
исследованию м  
ческих масс, а т  
каучука. Эфиры  
ные в этой рабо  
же как возможн  
влены ранее ма  
нических произ  
инсектицидная  
В связи с этим  
кислоты были  
ниям, в резуль  
действенные ср  
мировой войны  
защиты растени  
всем мире.

Параллельно  
сивные исследо  
веществ на базе  
фторной кислоты  
Имеющийся ист  
тании в Герман  
лоты в качестве  
незначителен и  
распоряжения  
отданного в 19  
иметь военное  
военному минис  
Уже в 1937  
в своем распо  
году был син  
И. Г. Фарбени  
возможных инс

\* Применяемое  
рательное названи  
служить для введ  
лон фирмой И. Г.  
вспомогательные  
делка и крашени  
уксусной кислоты  
дон А).



кровных их нельзя было использовать в качестве инсектицидов. Поэтому в 1936 г. Шрадер снова вернулся к исследованию мягчителей и растворителей для пластических масс, а также стабилизаторов для синтетического каучука. Эфиры и амиды фосфорной кислоты, испытанные в этой работе, были исследованы Кюкенталем также как возможные инсектициды. При этом были установлены ранее мало известные токсические свойства органических производных фосфорной кислоты и большая инсектицидная активность отдельных представителей. В связи с этим органические производные фосфорной кислоты были подвергнуты систематическим исследованиям, в результате чего были получены чрезвычайно действенные средства защиты растений. После второй мировой войны такие средства против вредителей и для защиты растений получили большое распространение во всем мире.

Параллельно с этими работами проводились интенсивные исследования по изысканию высоко токсичных веществ на базе тех же органических производных фосфорной кислоты для использования их в качестве ОВ. Имеющийся исторический материал о развитии и испытании в Германии органических эфиров фосфорной кислоты в качестве перспективных отравляющих веществ незначителен и противоречив. Несомненно, что на основе распоряжения немецкого фашистского правительства, отданного в 1935 г., все открытия, которые могли бы иметь военное значение, должны были быть известны военному министерству.

Уже в 1937 г. немецкое военное министерство имело в своем распоряжении 1 кг табуна, который в этом году был синтезирован Шрадером в лаборатории И. Г. Фарбениндурии в Эльберсфельде, как один из возможных инсектицидов \*.

\* Применяемое в Германии для такого рода новых ОВ собирательное название трилоны должно было, по мнению Колломпа, служить для введения в заблуждение, так как под названием трилон фирмой И. Г. Фарбениндурии были выпущены в продажу вспомогательные средства для текстильной промышленности (отделка и крашение) на основе натриевых солей этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон В) и нитрилтриуксусной кислоты (трилон А).



В 1938 г. Шрадер получил этиловый эфир фторангидрида метилфосфиновой кислоты (113), который был заменен более токсичным (Т-144), позднее названным зарин. В последующие годы несколько килограммов зарины было отправлено для испытаний в военное министерство. В немецком генеральном штабе очень скоро установили пригодность таких эфиров фосфорной кислоты в качестве отравляющих веществ. В совместной работе с исследовательской лабораторией И. Г. Фарбендиндурии и ряда институтов высшей школы была осуществлена большая программа исследований в этой области. Уже в 1939 г. были созданы в Шпандау специальные лаборатории для проведения военных испытаний этих отравляющих веществ. В том же году началось проектирование крупного промышленного производства. В январе 1940 г. в Дихернфурте на Одере шло строительство завода примерно на 3000 рабочих на площади в один квадратный километр. У Шванзее вблизи Франкфурта на Одере было начато строительство еще одного завода. На заводе в Дихернфурте уже с мая 1943 г. начался выпуск технического табуна, в то время как зарин в небольшом количестве мог производиться только с июня 1944 г. Трудности с получением сырья и недостаток квалифицированного персонала создавали препятствия на пути строительства и оборудования этих производственных объектов. До конца войны, по данным союзников, только в одном Дихернфурте было произведено около 12 000 т табуна. Для производства зарины в 1945 г. заканчивалась постройка двух производственных объектов общей мощностью в 600 т в месяц. Наиболее опасное вещество этого типа — зоман, открытый в 1944 г. в период разгрома фашистской Германии, не вышел еще из стадии лабораторных испытаний \*.

В открытой научной литературе только в послевоенные годы стали известны конкретные данные об отдельных высоко токсичных веществах. Известно, что с 1940 г. в Англии Мак-Комби, Сондерс, Кильби с сотрудниками наряду с исследованием эфиров фторсодержащих карбо-

\* Обратите внимание на труд Р. Штера «Химическое оружие как средство ведения империалистической войны» [12].



новых кислот изучали также эфиры фосфорной кислоты и особенно эфиры фторфосфорной кислоты. В Англии большие надежды как на новое ОВ возлагали на диизопропилфторфосфат. К концу войны Англия имела значительные запасы сильнотоксичных веществ такого рода.

В США уже с 1942 г. военно-химические лаборатории работали над эфирами фторфосфорной кислоты (Байлар, Караш, Фусон). Прежде всего были испытаны как возможные ОВ диметил- и диизопропилфторфосфат. Относительно объема этих работ до сих пор ничего неизвестно. Не ясно также, было ли уже во время войны полностью осознано значение химии производных эфиров фосфорной кислоты.

### III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Диизопропилфторфосфат (ДПФ) — бесцветная, почти без запаха жидкость с температурой кипения  $183^{\circ}$  при 760 мм рт. ст. (с частичным разложением) (т. кип. при 10 мм рт. ст.  $63-66^{\circ}$ ). Плотность при  $20^{\circ}$  1,055; коэффициент преломления при  $20^{\circ}$  1,3820. Летучесть при  $20^{\circ}$  5,7 мг/м<sup>3</sup>. Растворимость в воде около 1,5% при  $25^{\circ}$ . Температура плавления  $-82^{\circ}$ .

Тетраэтилпирогосфат (ТЭПФ) — желтоватая или бесцветная жидкость, с приятным фруктовым запахом, которая смешивается с водой в любых соотношениях. Эфир термически неустойчив, при давлении 2 мм рт. ст. кипит при  $140-142^{\circ}$  без заметного разложения. Плотность 1,1840. Коэффициент преломления 1,417 при  $20^{\circ}$ . Летучесть при  $20^{\circ}$  3,8 мг/м<sup>3</sup>.

Диэтил-*n*-нитрофенилфосфат (Е-600) — желтоватое, со слабым запахом масло. Температура кипения при 1 мм рт. ст.  $169-170^{\circ}$  (при 0,1 мм рт. ст.  $118^{\circ}$ ). Плотность при  $20^{\circ}$  1,2736. Коэффициент преломления при  $20^{\circ}$  1,5105. При нагревании до температуры  $190-200^{\circ}$  и обычном давлении наступает разложение.

Диметиламидоэтилцианфосфат (табун) — бесцветная или коричневатая жидкость. В малых концентрациях почти не пахнет, в сравнительно больших концентрациях имеет сладковатый запах, напоминающий



фрукты и миндаль, в высоких дозах — напоминает запах рыбы. Температура кипения  $240^{\circ}$  при 760 мм рт. ст. (с частичным разложением) (при 10 мм рт. ст.  $120^{\circ}$ ). Затвердевает при  $-14^{\circ}$ . Плотность при  $20^{\circ}$  1,080. Коэффициент преломления при  $20^{\circ}$  1,425. Давление насыщенных паров при  $25^{\circ}$  0,07 мм рт. ст. Летучесть при  $25^{\circ}$  6 мг/м<sup>3</sup>. Табун легко растворим в хлорбензоле и многих других органических растворителях.

Изопропиловый эфир фторангидрида метилфосфиновой кислоты (зарин) — бесцветная, в чистом виде не имеющая запаха жидкость. Температура кипения  $147,3^{\circ}$  при 760 мм рт. ст. (с частичным разложением) ( $56^{\circ}$  при 16 мм рт. ст.). Температура плавления  $-2,2^{\circ}$ . Давление насыщенного пара при  $20^{\circ}$  1,57 мм рт. ст. Плотность при  $20^{\circ}$  1,0943. Коэффициент преломления при  $20^{\circ}$  1,3830. Летучесть при  $20^{\circ}$  12 мг/м<sup>3</sup>. Вещество растворимо в воде, но постепенно разлагается водой.

О фторангидриде пинаколинового эфира метилфосфиновой кислоты (зоман) в научной литературе не имеется надежных данных. Вещество имеет, по-видимому, слабый запах камфоры и летучесть при  $20^{\circ}$  10 мг/м<sup>3</sup>. Температура кипения \*  $200^{\circ}$  при 760 мм рт. ст. (с разложением) (при 15 мм рт. ст. т. кип.  $85^{\circ}$ ). Плотность при  $20^{\circ}$  1,0131. Коэффициент преломления при  $20^{\circ}$  1,4080.

#### IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

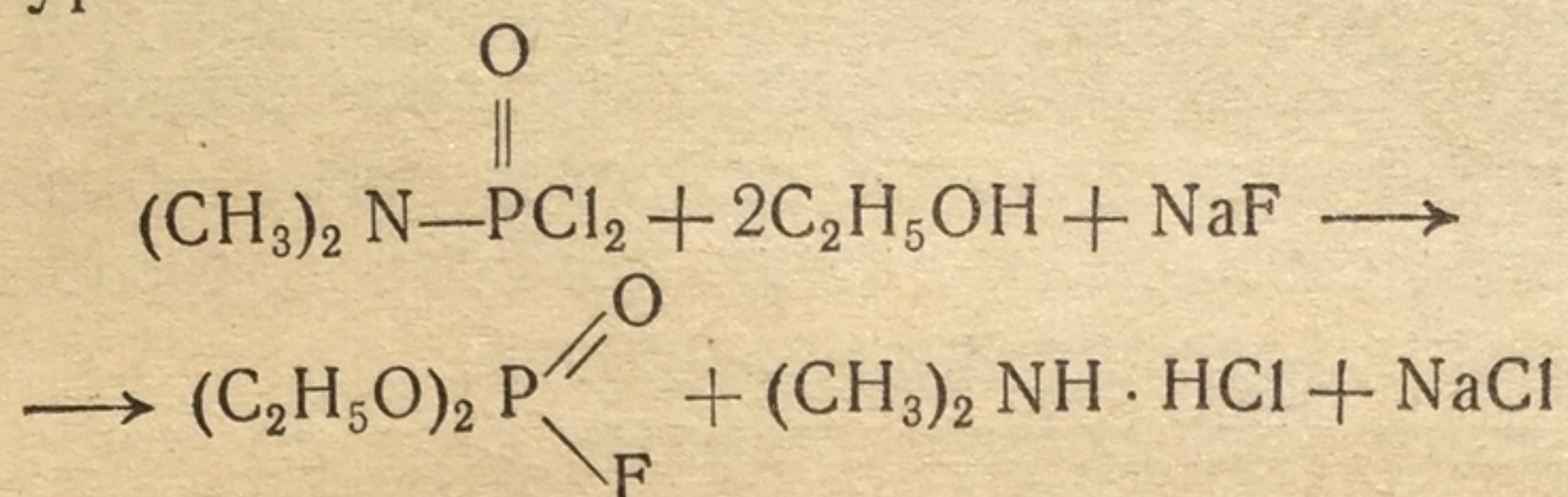
##### Диизопропилфторфосфат (ДПФ)

Уже в 1938—1939 гг. в лаборатории И. Г. Фарбенин-дустри занимались получением эфиров фторфосфорной кислоты, имея в виду возможность организации большого технического производства. На основании проведенных в 1932 г. работ Ланге и Крюгера по получению диметил- и диэтилфторфосфата и ранее проведенных работ с алкиламидагалоидфосфатами Шрадер нашел новый способ получения диалкилфторфосфатов. Согласно

\* См. примечание на стр. 229.

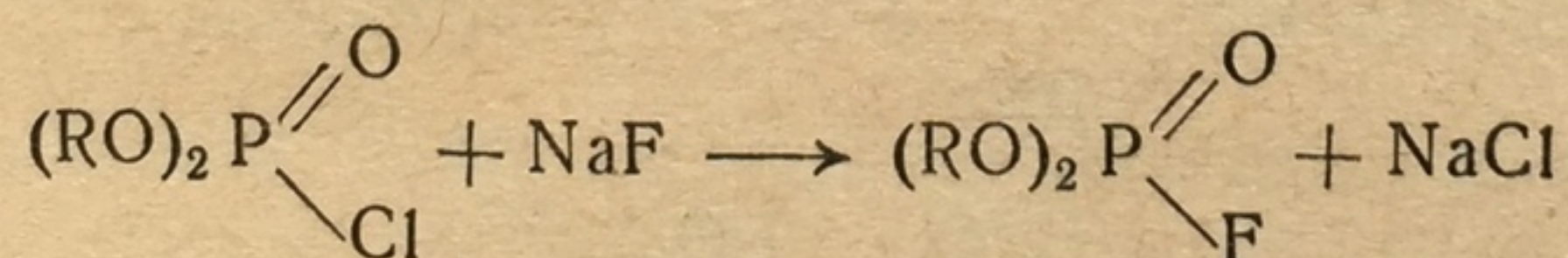
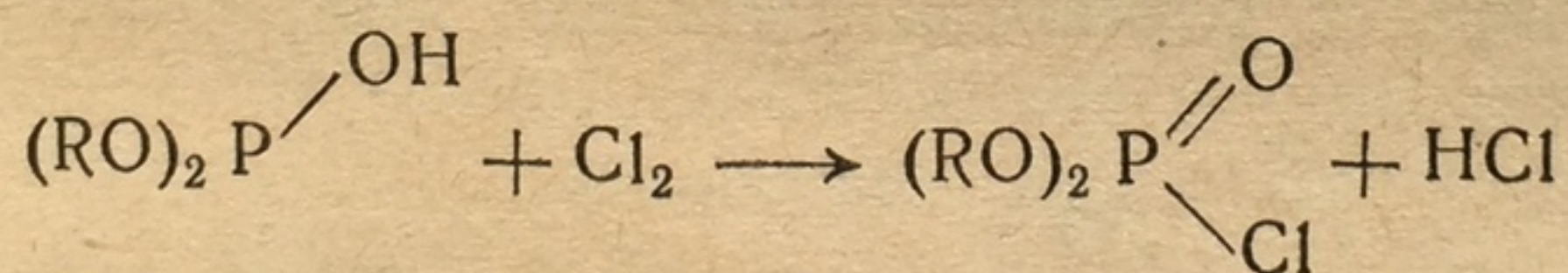
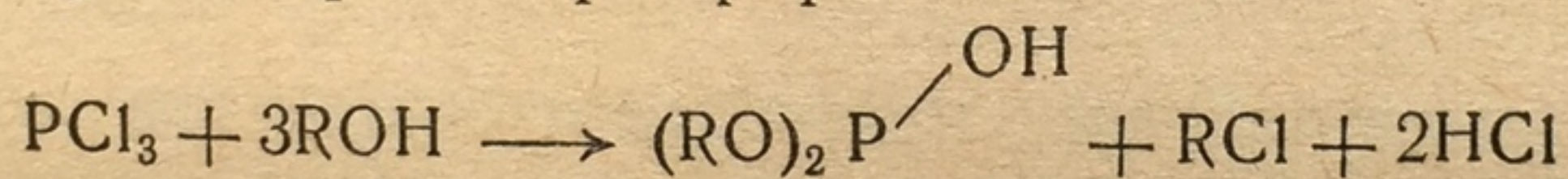


этим данным, диметиламидодихлорфосфат реагировал при 65—70° с первичными спиртами и фтористым натрием по уравнению



В известной степени в эту реакцию вступают также вторичные и третичные спирты.

В Англии, где с 1940 г. диалкилфторфосфаты занимали центральное место в исследованиях для военных целей, Мак-Комби и Сондерсом был разработан способ их промышленного производства. Принцип этого метода состоит в следующем: треххлористый фосфор взаимодействует с определенным спиртом в отсутствие третичного основания и превращается в соответствующий диалкилфосфит с 90%-ным выходом. Диалкилфосфит под действием хлора при температуре 0° легко переходит в диалкилхлорфосфат, который в свою очередь действием фтористого натрия при температуре кипения дает с 90%-ным выходом диалкилфторфосфат или диалкиловый эфир фторангидрида фосфорной кислоты:



При получении диизопропилфторфосфата выход по этому методу достигает 75% в расчете на взятый треххлористый фосфор.

Дальнейшие лабораторные и технические способы получения описаны в специальной литературе. Однако эти методы не равноценны названному, поэтому они не обсуждаются.

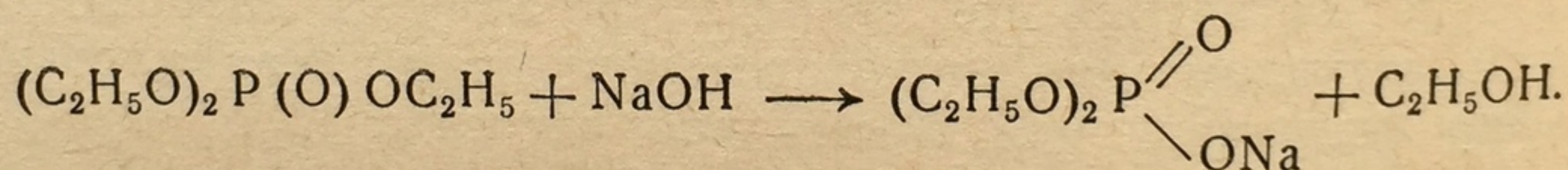


### Тетраэтилпирофосфат (ТЭПФ)

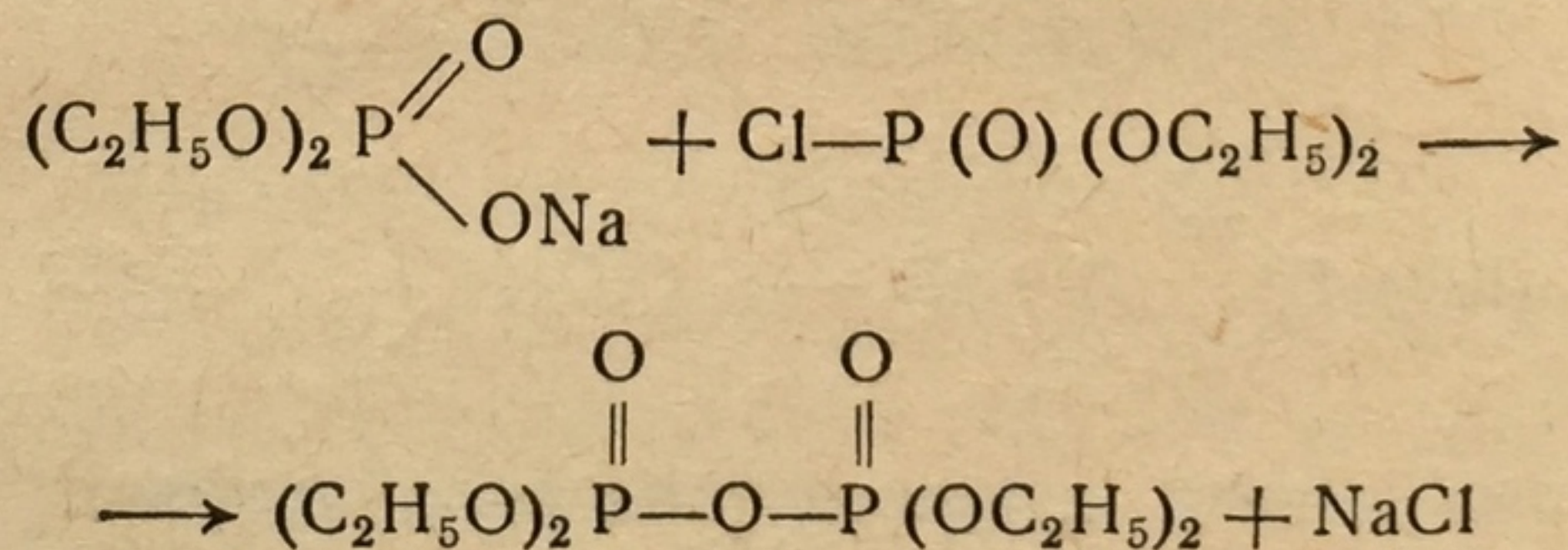
Толчком к синтезу эфиров пирофосфорной кислоты для группы Шрадера послужил установленный в ранних работах с  $\beta$ -фторэтиловым спиртом факт появления новых контактно-инсектицидных свойств в результате ангидридизации (сдваивание молекул).

Тетраэтилпирофосфат впервые был получен в 1850 г. Мошниным. В последующие десятилетия в научной литературе неоднократно давалось описание методов синтеза этого соединения. Однако все предложенные методы были сложными и требовали много времени. Поэтому в 1938 г. Шрадер исследовал новые возможности синтеза и скоро нашел их.

В синтезе Шрадера исходным продуктом был триэтилфосфат, соединение, производившееся в промышленных масштабах в качестве мягчителя и применявшееся во флоте как ружейное масло. Триэтилфосфат при омылении едким натром (1 экв) переходит количественно в натриевую соль диэтилфосфата:



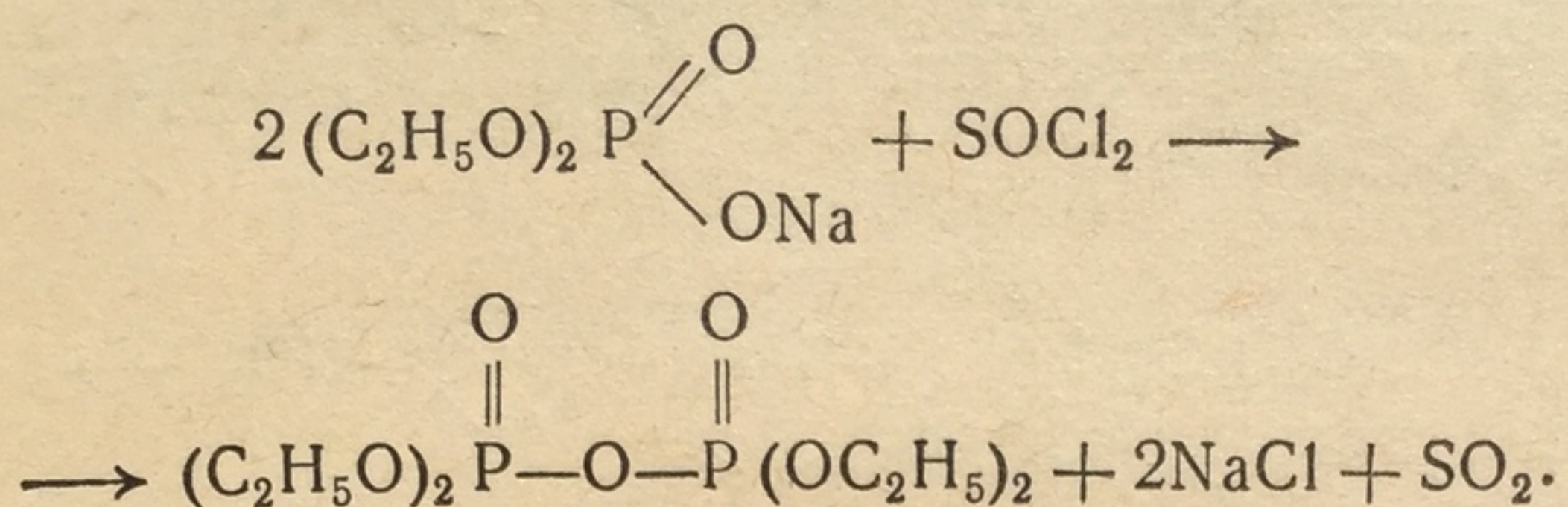
При смешивании натрийдиэтилфосфата с диэтилхлорфосфатом с хорошим выходом получают тетраэтилпирофосфат:



На основе этого синтеза Шрадер разработал метод, который можно использовать в промышленности и заключающийся в применении щелочных солей диэтилфосфата, превращающихся при действии хлорангидридов



кислот в тетраэтилпирофосфат, например



После того как работы по синтезу тетраэтилпирофосфата и результаты его испытаний как фармакологических, так и токсикологических свойств стали известны в военном управлении, патент И. Г. Фарбениндустри был объявлен секретным и тем самым запрещалось любое промышленное применение этого продукта.

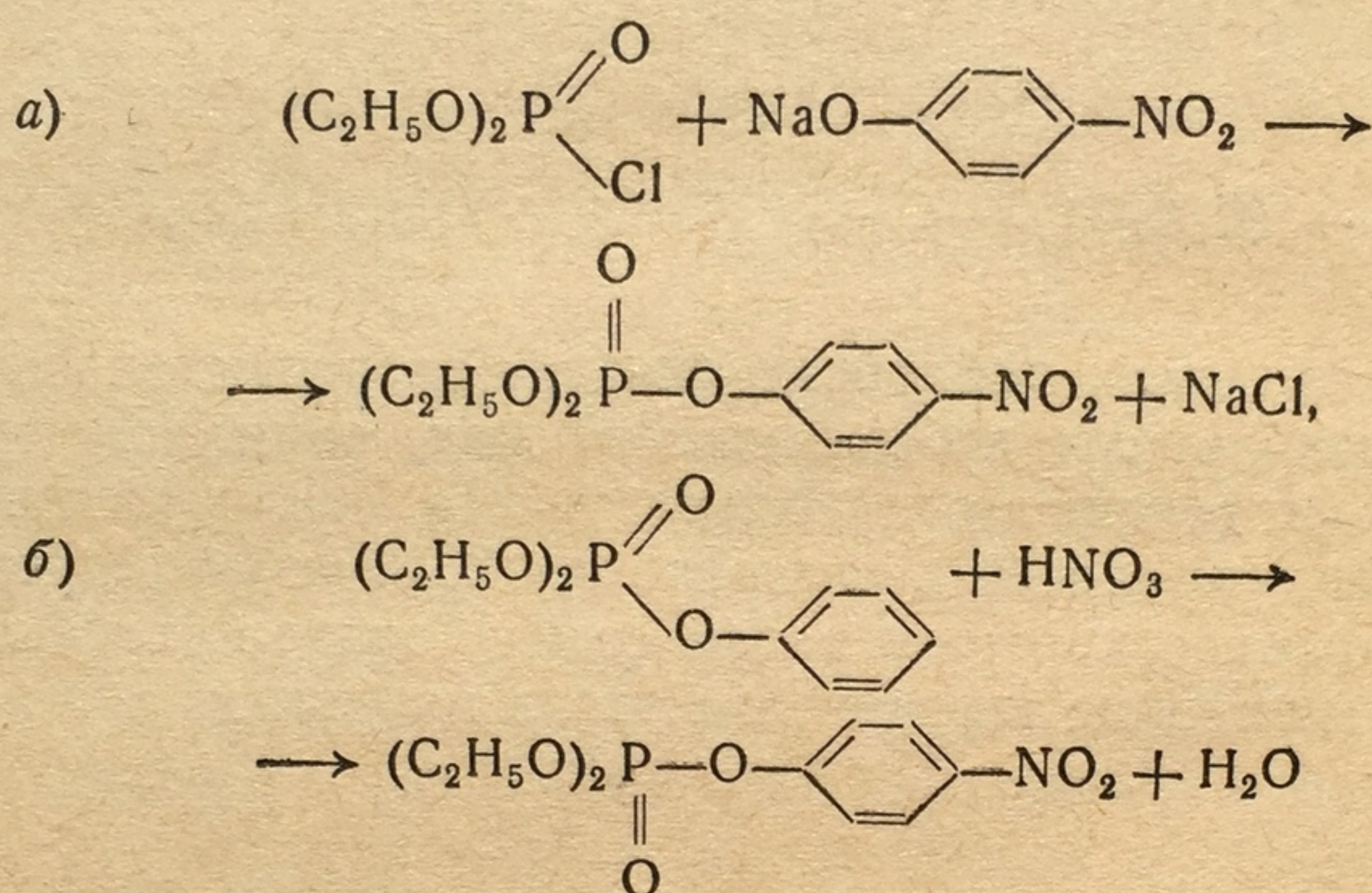
### Диэтил-*n*-нитрофенилфосфат (E-600)

В 1944 г. Шрадеру с сотрудниками удалось синтезировать О, О-диэтил-О-*n*-нитрофенилфосфат. Это соединение оказалось чрезвычайно сильным универсальным ядом для людей и животных. Использование указанного вещества как средства борьбы с вредителями оказалось невозможным вследствие его высокой токсичности для теплокровных. Однако кажется возможным применение его в качестве ОВ, особенно потому, что стабильность этого соединения значительно выше стабильности других эфиров фосфорной кислоты, например стабильности ТЭПФ или ГЭПФ \*.

\* За открытием E-600 последовало открытие знаменитого E-605 (диэтил-*n*-нитрофенилтиофосфата), следовательно, в химическом отношении родственного соединения, которое отличается от E-600 только заменой атома кислорода у фосфора на атом серы. Токсичность E-605 значительно слабее в отношении теплокровных, чем токсичность E-600, но еще настолько велика, что только умелое его применение исключает отдельные несчастные случаи отравлений. Во многих случаях E-605 был использован для убийств и самоубийств в качестве яда, и на этом основании журналисты создали этому веществу незаслуженную популярность сильнотоксичного вещества. Однако следует считать, что токсичность E-605 основана на том, что в организме происходит превращение диэтил-*n*-нитро-



По Шрадеру, Е-600 легко получается в результате реакции взаимодействия диэтилхлорфосфата с натриевой солью *n*-нитрофенола (а) или нитрованием диэтилфенилфосфата (б):

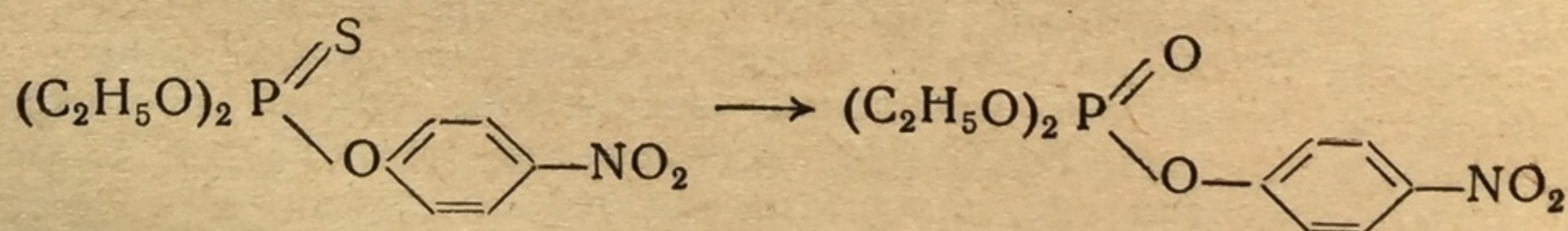


Наряду с этими методами получения диэтил-*n*-нитрофенилфосфата в патентной литературе описаны другие способы синтеза, которые, однако, не имеют принципиального значения.

### Диметиламидоэтилцианфосфат (табун)

Данные о лабораторном методе получения табуна были опубликованы Холмштедтом [13]. О техническом способе получения сообщалось наряду с другими авторами также Гордоном и Колломпом. В 1939 г. фирмой Байера в Леверкузене было предложено запатентовать способ получения табуна (изобретатели Шрадер и Гебхардт).

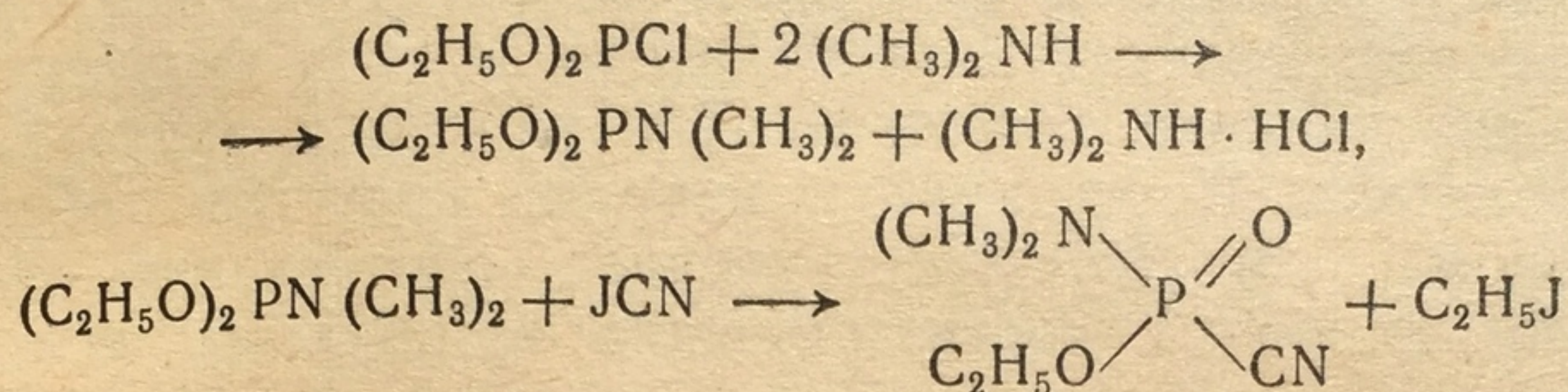
фенилтиофосфата в диэтил-*n*-нитрофенилфосфат:



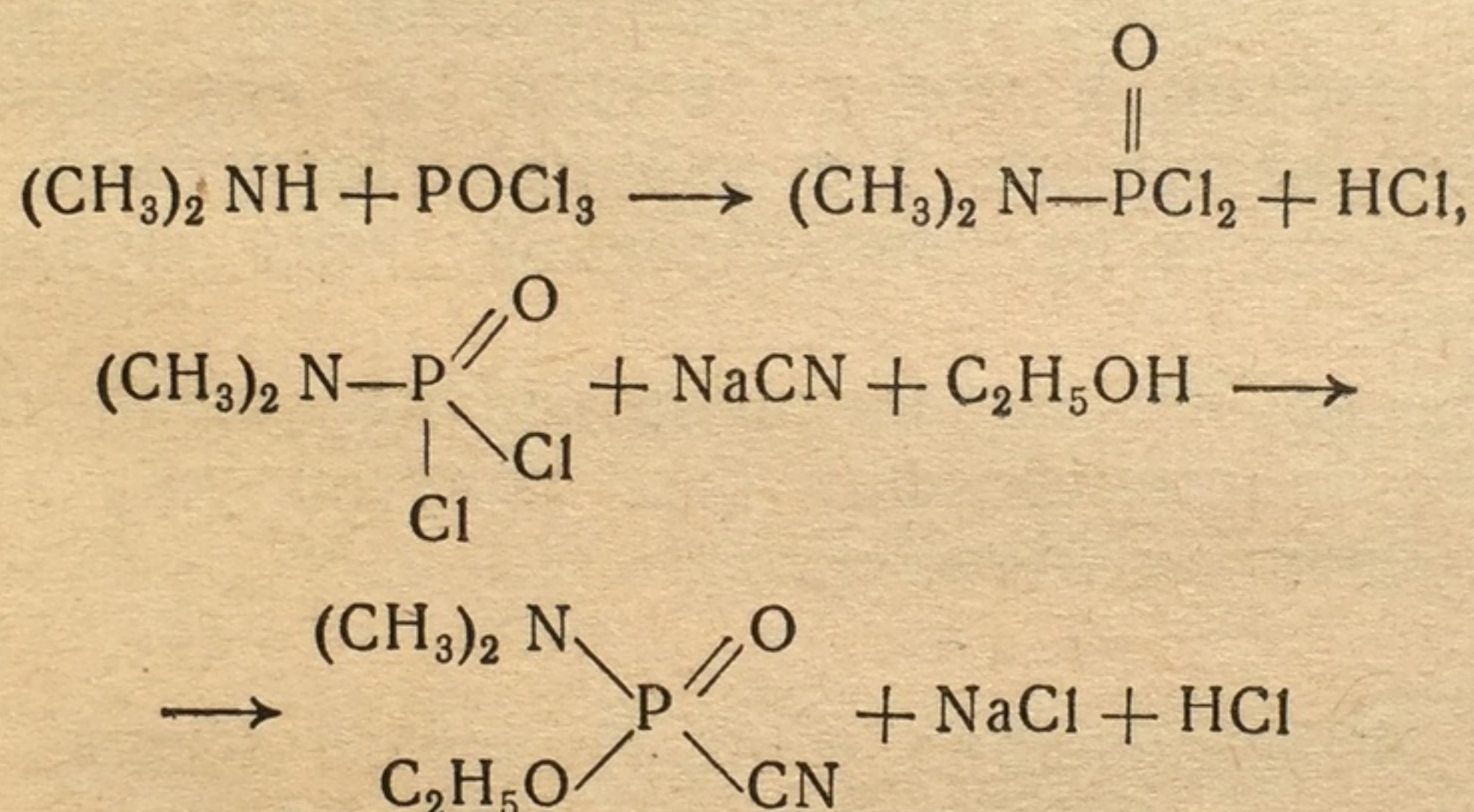
Это превращение в кислородный эфир (Е-600) и объясняет собственно токсичность Е-605.



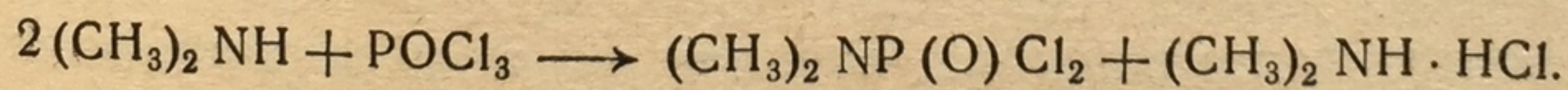
Сондерс и Стеси разработали метод получения табуна по следующей схеме:



В основе способа получения табуна фирмой И. Г. Фарбениндустри лежит следующая схема реакций:



Этот продукт в больших промышленных масштабах производили в две стадии. Вначале получают диметиламидодихлорфосфат (продукт 39 или D-4) действием газообразного диметиламина на хлорокись фосфора. Эта реакция протекает в две ступени. На первой ступени реакция экзотермична:



На второй ступени — эндотермична:



Для того чтобы продукт реакции по возможности не загрязнялся вследствие образования соли, применяют избыток хлорокиси фосфора и получают сырой продукт с 60%-ным содержанием продукта 39. Фракционной перегонкой выделяют диметиламидодихлорфосфат 99,5%-ной чистоты и с выходом 90%.

На второй ступени превращают диметиламидодихлорфосфат, согласно приведенной выше реакции с циани-



стым натрием и этиловым спиртом, в табун. Избыток цианида в виде тонкого порошка смешивают с рассчитанным количеством 99%-ного этилового спирта. В качестве растворителя и разбавителя служит хлорбензол. Продукт реакции содержит 25% табуна и около 75% хлорбензола. Перегонкой в вакууме получали табун с выходом 83% (прежнее военное обозначение — трилон-83, или Т-83, соответствовало армейскому индексу Д-7 \*).

Описанным выше способом во время второй мировой войны в Дихернфурте на Одере было получено от 10 000 до 12 000 т табуна. Завод разделялся на 12 производственных единиц и мог в течение 24 час производить в каждом отделении 1 т табуна. Подробные данные о производстве и производственной схеме опубликованы Колломпом.

Интересно, что аналогичное табуну соединение — диэтиламиноэтилцианфосфат был получен уже в 1898 г. Шалем, учеником Михаэлиса.

#### Фторангидрид изопропилового эфира метилфосфиновой кислоты (зарин)

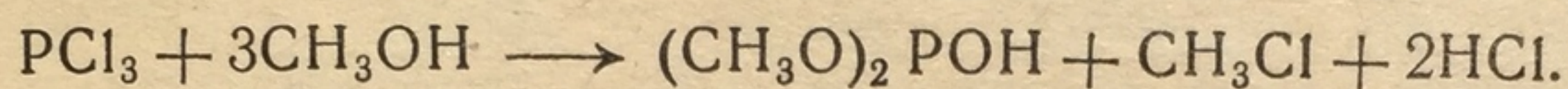
Для производства зарина (сначала Т-144, позднее названного в фашистской армии как трилон-46, или Т-46) было разработано два технических способа получения. Завод в Дихернфурте на Одере мог производить зарин двумя способами. Это солевой способ и способ перегруппировки. Производственные реакторы располагались в небольших помещениях, отделенных от обслуживающего персонала двойными стеклянными стенками и полностью автоматизированных. Ниже приводится краткий обзор обоих способов получения.

\* Во время второй мировой войны к табуну, хранившемуся в емкостях, добавлялось до 20% хлорбензола. Эту смесь обозначали как табун В и применяли для наполнения гранат. Ранее для наполнения снарядов использовали смесь 95% табуна и 5% хлорбензола (табун А). Повышение содержания хлорбензола оказалось полезным для стабилизации табуна. По французским данным, табун применялся в Германии для наполнения гранат на 10,5 и 15 см и бомб на 250 кг, а также для ракетных снарядов.

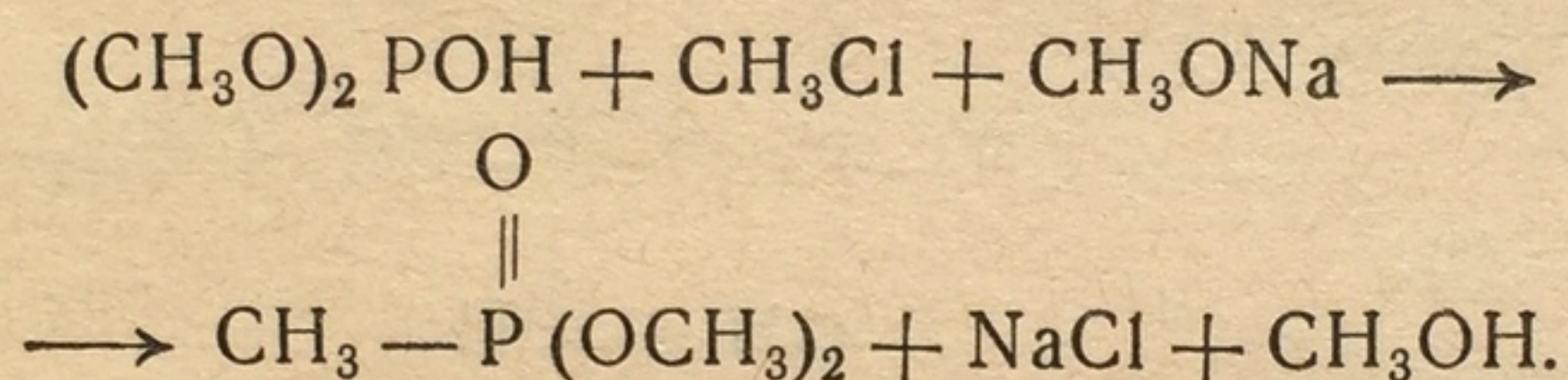


## ЧЕТЫРЕХСТАДИЙНЫЙ СПОСОБ

На первой стадии из треххлористого фосфора высокой степени чистоты и безводного метилового спирта в аппаратуре из качественной стали при температуре 0—10° образуется диметилфосфит 97%-ной чистоты с выходом 80%:

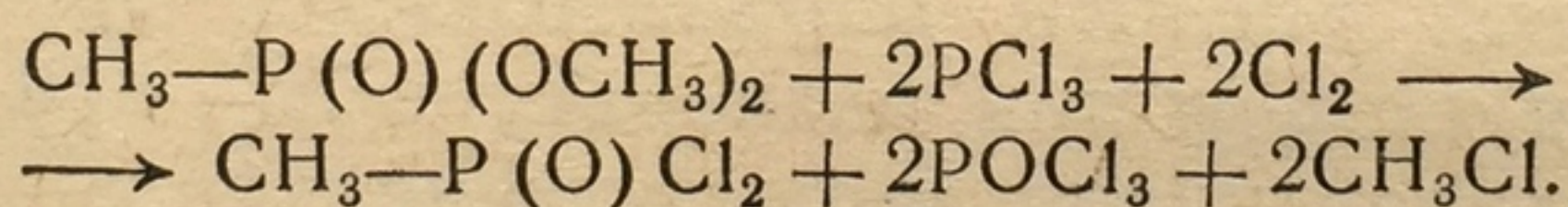


На второй стадии диметилфосфит действием метилата натрия и хлористого метила в бензоле или в метаноле превращается в диметиловый эфир метилфосфиновой кислоты. Реакция проводится при 28—30° в железной аппаратуре:



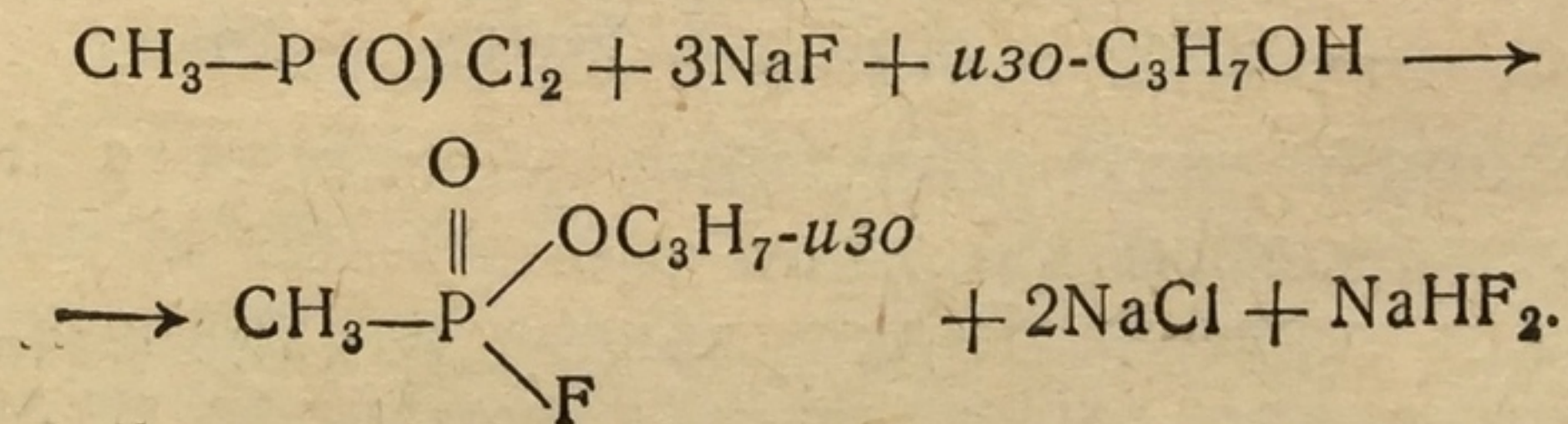
Диметиловый эфир метилфосфиновой кислоты получается с выходом 80—85%.

На третьей стадии диметиловый эфир метилфосфиновой кислоты действием треххлористого фосфора и хлора превращается в дихлорангидрид метилфосфиновой кислоты:



Реакция проводится в свинцовой аппаратуре при 70—90°. Это замещение можно проводить также действием пятихлористого фосфора на диметиловый эфир. Однако в этом случае выход достигает 68%.

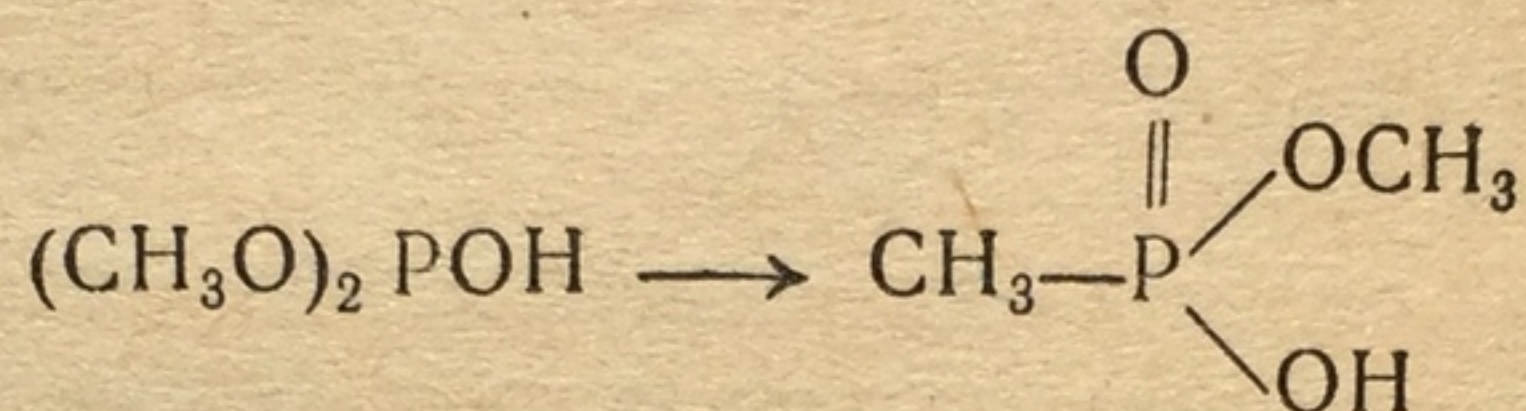
Четвертая стадия синтеза проводится в аппаратуре из чистого серебра при 60°. Дихлорангидрид реакцией с изопропиловым спиртом и избытком фтористого натрия с выходом 85% превращается в зарин:



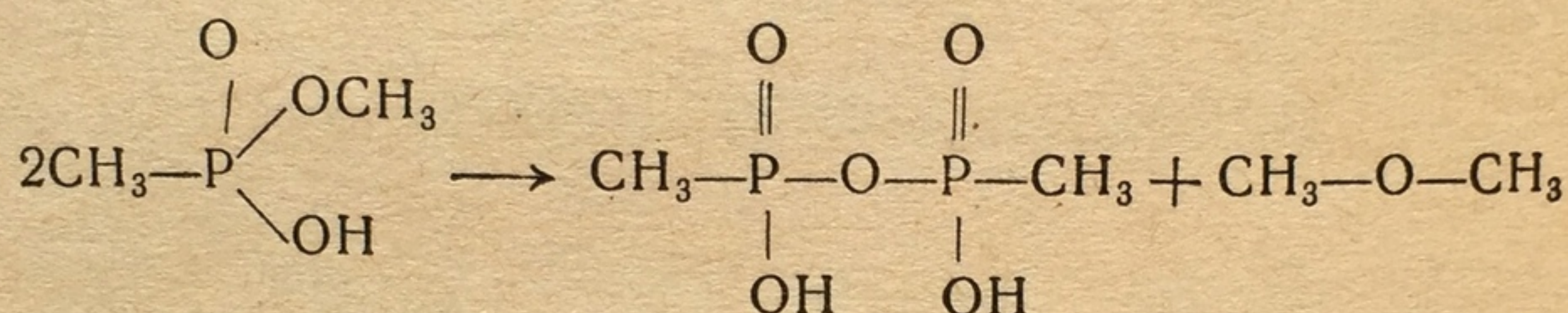


## ЧЕТЫРЕХСТАДИЙНЫЙ СПОСОБ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Первая стадия этого способа не отличается от предыдущего способа, т. е. из треххлористого фосфора и метилового спирта образуется диметилфосфит. Нагреванием выше  $100^\circ$  диметилфосфит превращают в монометиловый эфир метилфосфиновой кислоты:

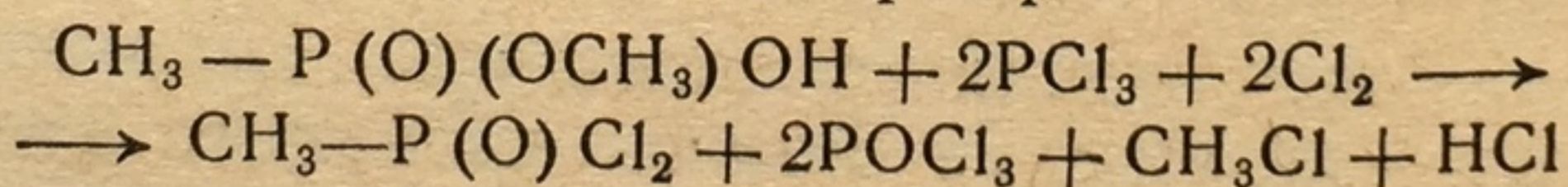


Кроме того, в качестве побочного продукта образуется диметилпирофосфиновая кислота:

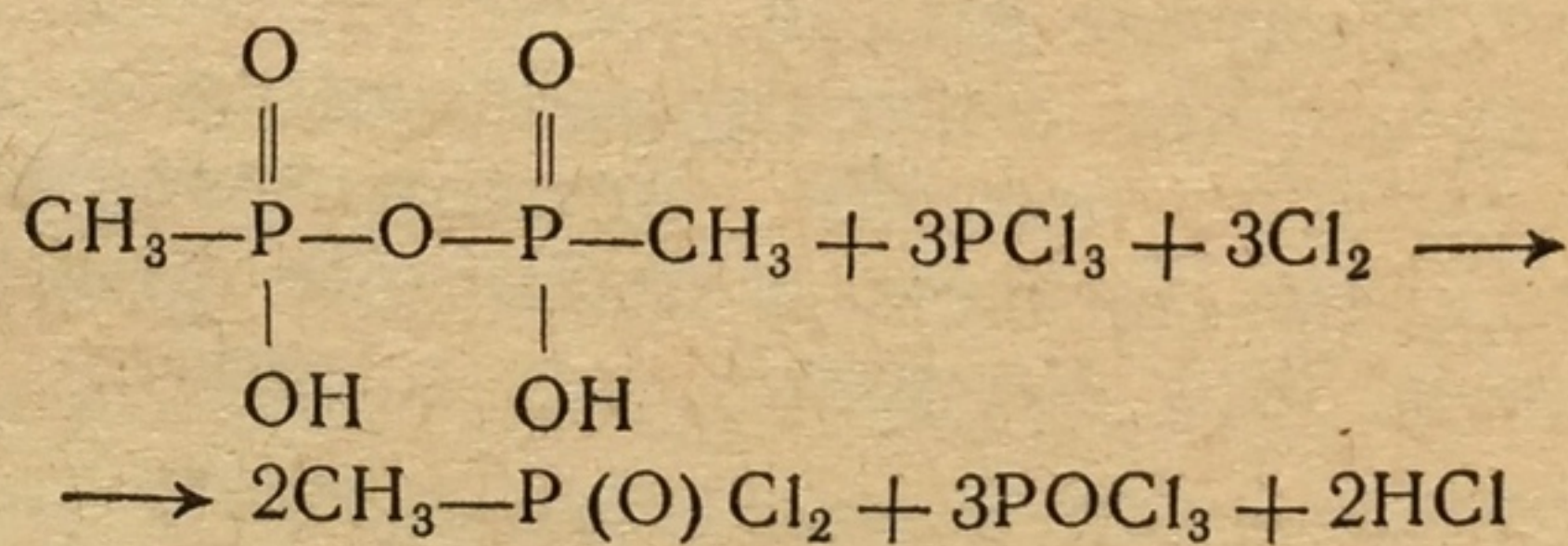


В качестве конечного продукта реакции получают смесь 40% монометилового эфира метилфосфиновой кислоты и 60% диметилпирофосфиновой кислоты. Эта реакция проводится в аппаратуре из чистого серебра.

Полученная на второй стадии реакции смесь монометилового эфира метилфосфиновой кислоты и диметилпирофосфиновой кислоты обрабатывается треххлористым фосфором и хлором при температуре  $70^\circ$ , при этом образуется дихлорангидрид метилфосфиновой кислоты:



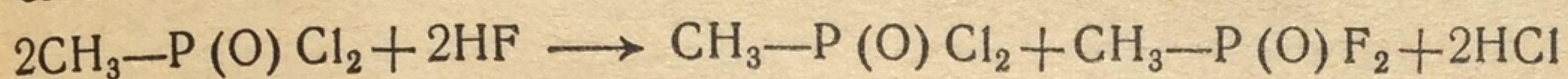
и соответственно



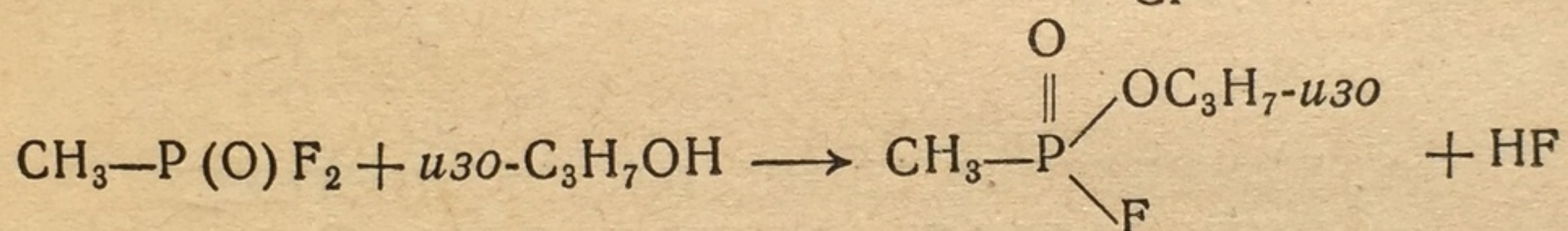
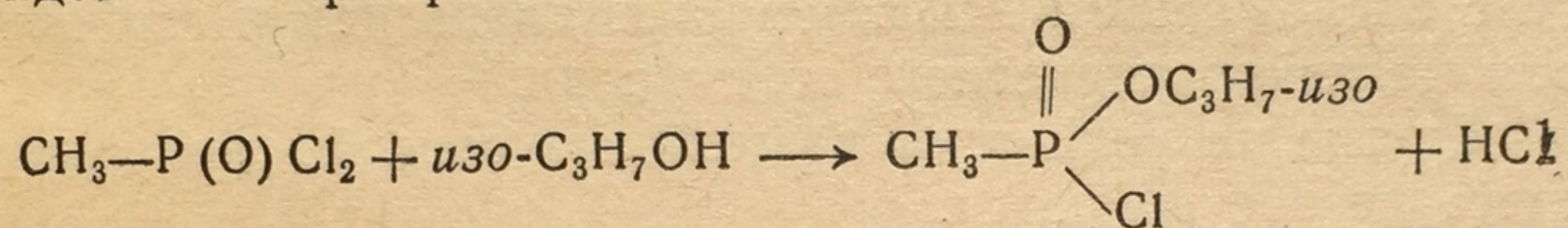
Полученный дихлорангидрид реагирует с безводной фтористоводородной кислотой при  $70-80^\circ$  в аппаратуре из свинца и серебра. В результате реакции получается эквимолекулярная смесь дихлорангидрида и дифторан-



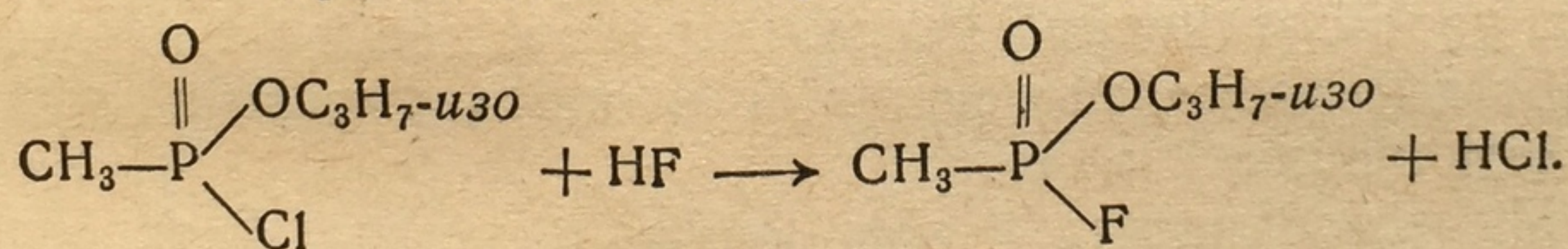
гидрида метилфосфиновой кислоты (условное название смеси — диди):



Без предварительной очистки перегонкой эта смесь превращается при 50° действием небольшого избытка изопропилового спирта в зарин. Колломп следующим образом объясняет реакцию: дихлорангидрид и соответственно дифторангидрид метилфосфиновой кислоты реагируют с изопропиловым спиртом с образованием соответствующих моноизопропиловых эфиров галоидангидридов метилфосфиновой кислоты:



Освобождающаяся при этом превращении фтористоводородная кислота в свою очередь действует на монохлорангидрид изопропилового эфира метилфосфиновой кислоты с образованием второй молекулы зарина:



Зарин, полученный таким способом, может быть стабилизирован добавлением триэтиламина. Точных данных об объеме продукции завода фирмы И. Г. Фарбенинду-стри в Дихернфурте на Одере не имеется. Во всяком случае, известно, что на этом заводе производственные возможности по диметилфосфиту составляли 40 т в месяц. Хозяйственные трудности, возникшие в последнее двухлетие войны, предотвратили массовое производство этого продукта. Снаряжались ли снаряды заринном, остается неизвестным \*.

\* В Англии были разработаны другие способы получения зарина (например, исходя из диметилфосфита). Подробности об этом приведены в монографии Сондерса [14].



## Фторангидрид пинаколинового эфира метилфосфиновой кислоты (зоман)

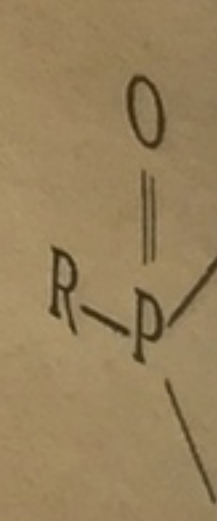
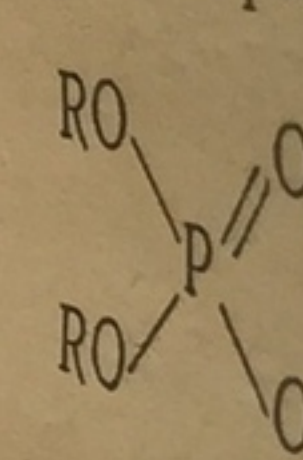
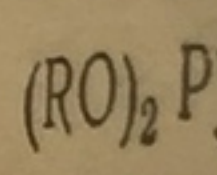
Зоман в конце второй мировой войны находился в стадии лабораторных исследований. Можно считать, что он был получен по методу, аналогичному методу синтеза зарина, с тем отличием, что в четвертой фазе реакции вместо изопропилового спирта удалось провести замещение пинаколиновым спиртом. Пинаколиновый спирт получается из ацетона через пинакон и пинаколин. Его можно получить также реакцией изобутилмагнийхлорида с последующим действием ацетальдегида и гидролизом магнийорганического соединения.

Другие теоретически возможные способы получения здесь не обсуждаются.

## V. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

Вопрос об устойчивости ОВ по отношению к воде (скорость гидролиза) имеет, как ранее подчеркивалось, для военного применения и полного обезвреживания такого рода соединений исключительное значение. Поэтому особо интересно, как ведут себя описанные выше эфиры по отношению к воде.

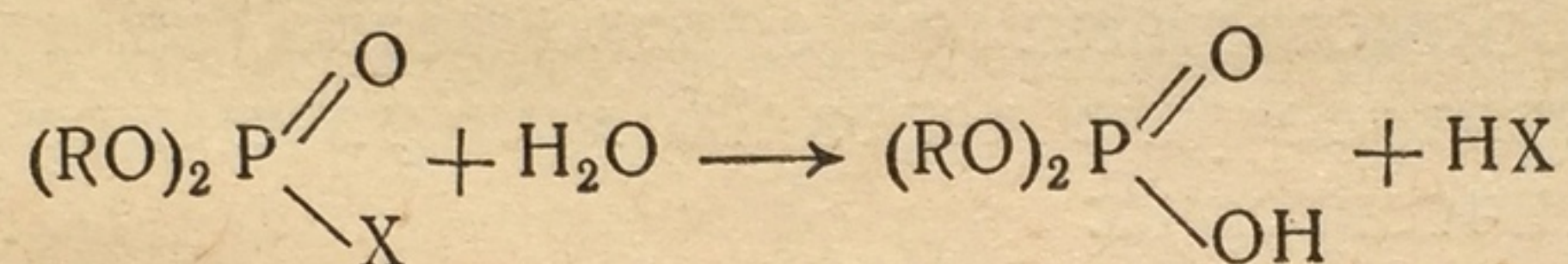
Их устойчивость к воде очень различна. В то время как, например, тетраэтилпирофосфат (ТЭПФ) разлагается водой на 50% через 100 мин, диизопропилфторфосфат — только через 3000 мин. Почти все эфиры фосфорной кислоты неустойчивы к гидролизу. Изменение значения рН, особенно в щелочную область, чрезвычайно сильно ускоряет гидролитическое расщепление. Неустойчивость большинства эфиров фосфорной кислоты по отношению к воде, кислоте и щелочи не уменьшает вероятность их применения в случае химической войны. Быстрое и интенсивное действие этих ядов дает достаточную гарантию, что до начала гидролитического распада вследствие природных воздействий (почвенная влага, дождь и т. п.) будет нанесен большой ущерб. Ко-



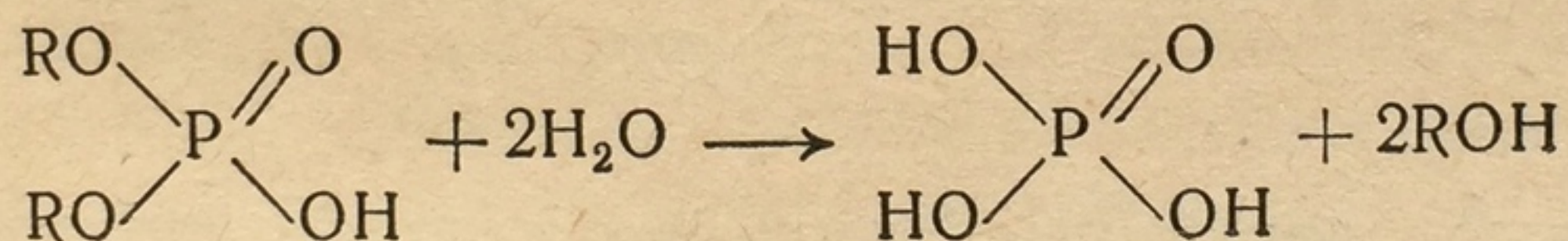


нечно, если иметь в распоряжении и быстро использовать в достаточном количестве дегазирующие средства, вызывающие гидролиз, то можно гораздо быстрее продегазировать местность, зараженную фосфорными ОВ, чем зараженную ипритом или азотным аналогом иприта. Поэтому изучение реакций гидролиза органических эфиров фосфорной кислоты имеет очень большое значение; кроме того, гидролитическое расщепление этих соединений находится в связи с ферментативными реакциями в организме (Аугустинссон).

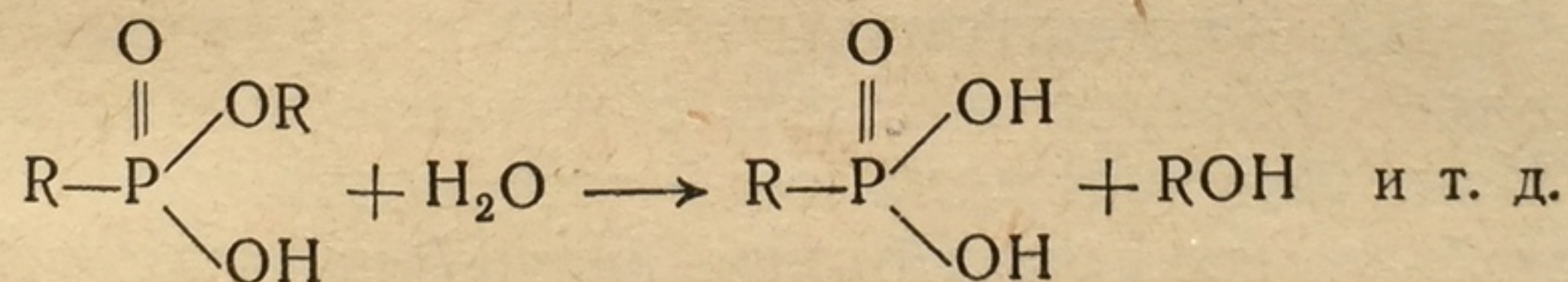
Гидролитическое расщепление эфиров фосфорной кислоты протекает по следующей схеме:



Если эфиры фосфорной кислоты содержат одну или две группы RO, то при соответствующих условиях гидролитическое расщепление может коснуться также и этих RO-групп, например



или

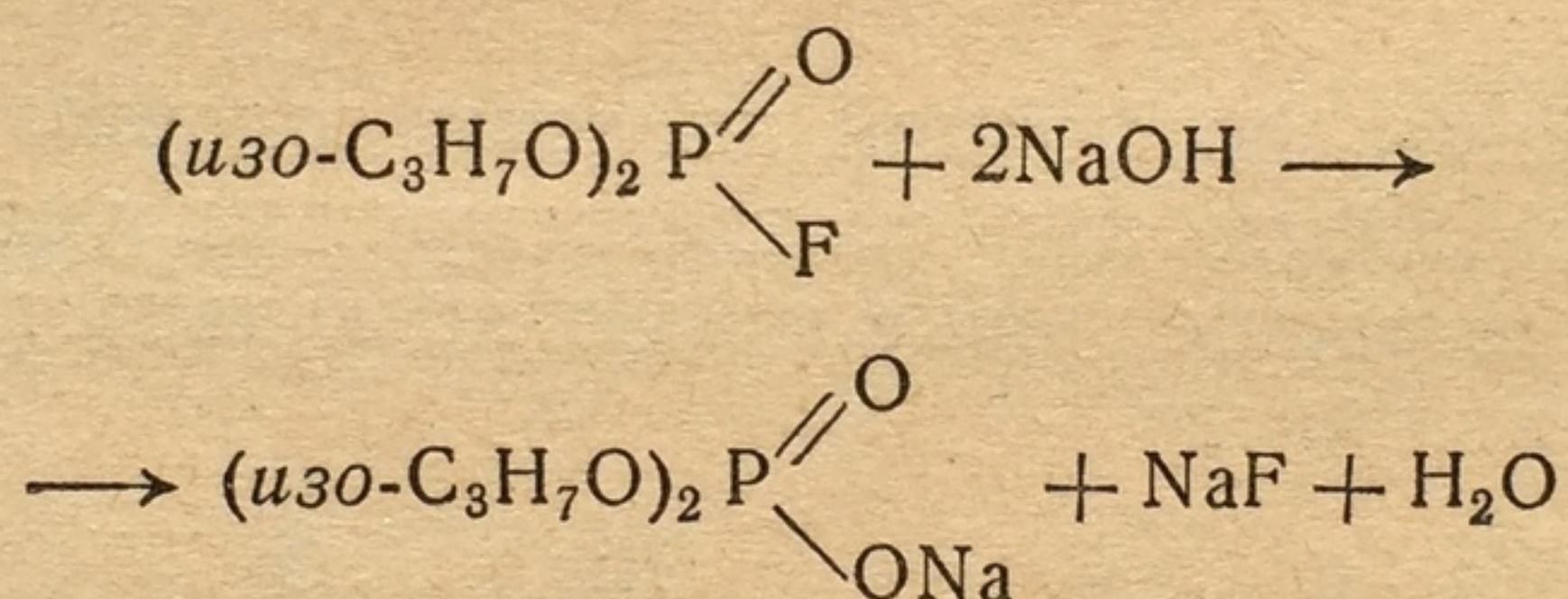


Гидролиз диизопропилфторфосфата (ДПФ) протекает сравнительно медленно. В 1%-ном растворе гидролиз при pH 7 и 25° заканчивается только через 72 час. Соответствующие диметилловые и диэтиловые эфиры, напротив, гидролизуются сравнительно быстро, в то время как по Сондерсу дициклогексильный эфир более устойчив к гидролизу, чем диизопропилфторфосфат. Значительно разнятся по скорости гидролиза диизопропилфторфосфат и N,N'-диизопропильдиамидфторфосфат; последний, по данным Хита, гидролизуется в 50 раз медленнее, чем ДПФ, в то время как в щелочной среде оба



соединения расщепляются с одинаковой скоростью. В ряду органических производных фосфорной кислоты наблюдается заметное влияние заместителей. Хит, который подробно изучил влияние заместителей на скорость гидролиза органических производных фосфорной кислоты, исходя из основных положений современной электронной теории, пришел к выводу, что, несмотря на некоторые особенности, теоретические электронные представления применимы и для органических производных фосфорной кислоты.

Гидролиз ДПФ значительно ускоряется кислотами и основаниями. Так, если смешивают ДПФ с эквимолекулярным объемом раствора едкого натра, то при комнатной температуре уже через 15 мин расщепление происходит количественно:



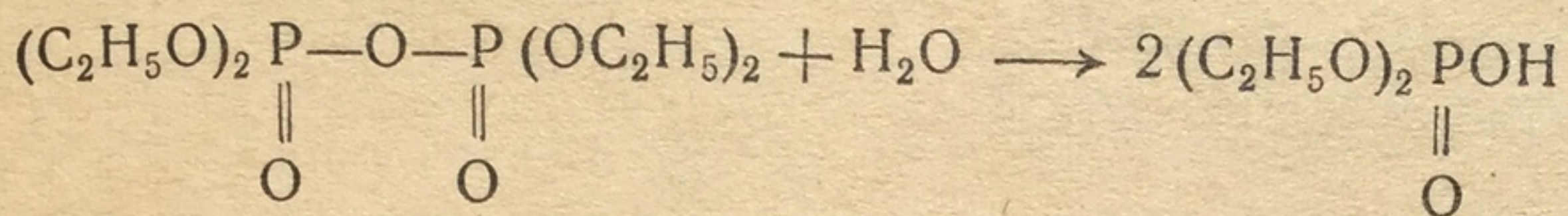
Первые детальные исследования гидролиза ДПФ были опубликованы в Англии Уотерсом и де Уормсом и в США Кильпатриком в 1949 г. Гидролиз ДПФ представляет интерес в связи с изучением других реакций.

Как уже упоминалось, тетраэтилпирофосфат среди обсуждаемых производных фосфорной кислоты является наименее устойчивым к гидролизу. Все пирофосфаты гидролитически очень неустойчивы. Несколько выше гидролитическая устойчивость эфиров пиротиофосфорной кислоты и у соединений, в которых эфирные группы заменены на диметиламидные. Поскольку токсичность для теплокровных у тио- и диметиламидозамещенных соединений меньше, они используются для борьбы с вредителями.

Вопреки утверждению, сделанному в 1896 г. в диссертации Ригеля о том, что тетраэтилпирофосфат разлагается водой с образованием триэтилфосфата и этилфосфорной кислоты, было установлено, что при гидролизе

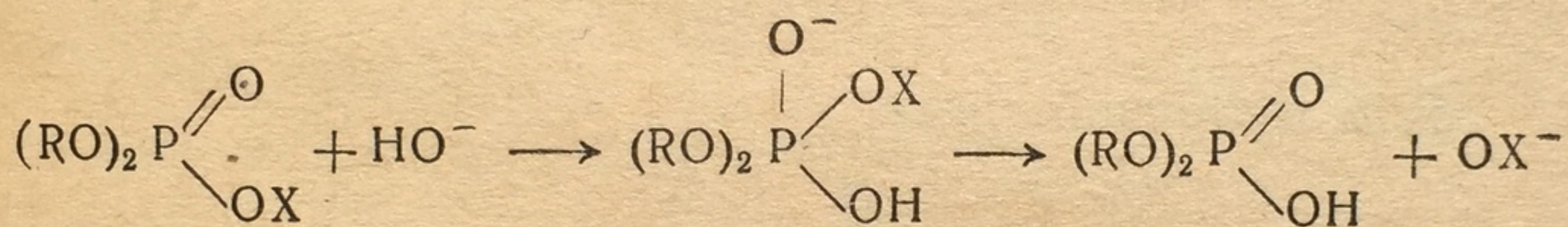


выделяются две молекулы диэтилфосфата:



Эффективность действия 0,1%-ного раствора ТЭПФ, который применяют в таких концентрациях при защите растений в борьбе с вредителями, уже через 2 час снижается наполовину от исходного значения. Гидролиз ТЭПФ также значительно ускоряется кислотами и щелочами.

Блюменталь и Герберт уже в 1945 г. предложили следующий механизм реакции гидролитического расщепления диэтил-*n*-нитрофенилфосфата (Е-600):



Гидролиз при рН 1—5 протекает в незначительной степени и только при рН 8—9 становится заметным. Гидролитическая устойчивость Е-600 меньше, чем тиоэфира (Е-605). Олдридж, который исследовал зависимость между ферментативной активностью и гидролитической устойчивостью диэтил-*n*-нитрофенилфосфата (Е-600) и родственных соединений, отметил, что ингибирующее действие этих соединений тем сильнее, чем меньше их устойчивость к воде. Конечно, эти представления не следует распространять на все эфиры фосфорной кислоты.

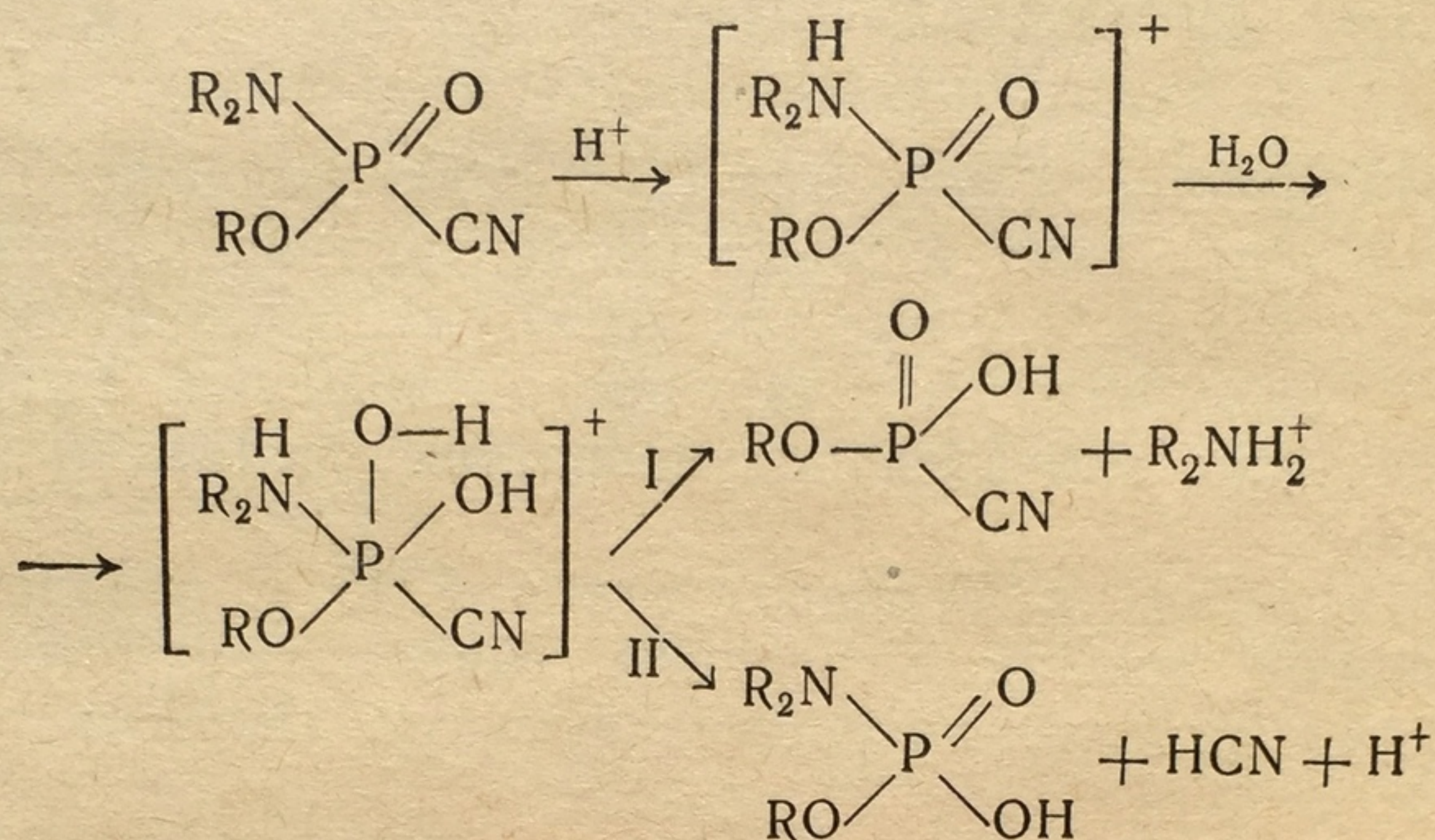
Гидролиз диметиламидоэтилцианфосфата (табуна) подробно изучался Холмштедтом и особенно Ларссоном.

По сравнению с рассмотренными до сих пор соединениями в случае табуна следует учитывать то обстоятельство, что наряду с гидролитическим отщеплением цианогруппы может расщепляться и связь Р—N. В то время как отщепление цианогруппы протекает в щелочной среде, диметиламидная группа отщепляется преимущественно в кислой среде. Можно сказать, что отщепление амидной группы катализируется ионами водорода, а отщепление

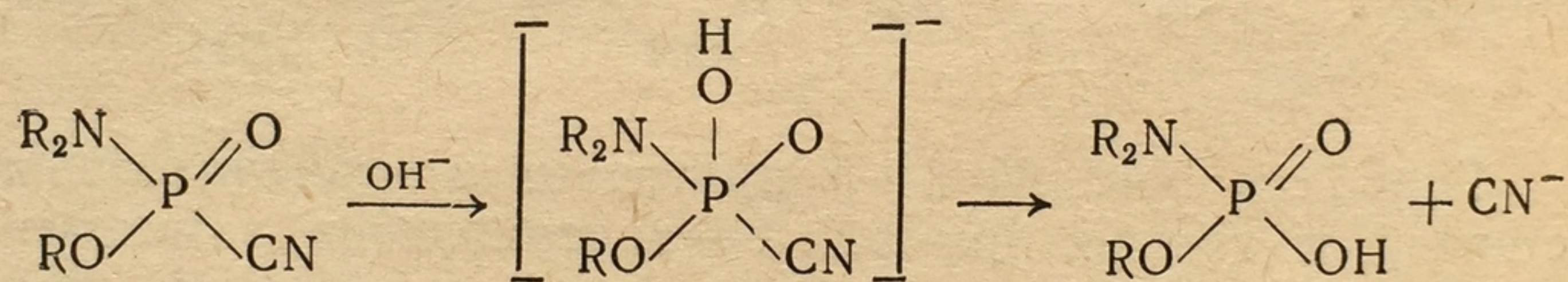


циангруппы — ионами гидроксила. Ларссон дает следующую схему реакций:

а) в кислой среде



б) в щелочной среде



Холмштедт установил, что при pH 7 в дистиллированной воде за 9 час расщепляется 50% цианида. Родственное табуна диэтиламидосоединение гидролизуется медленнее, в то время как диэтилцианфосфат разлагается водой значительно быстрее. Кислоты, основания и соли значительно ускоряют гидролиз табуна\*.

Аугустинссон и Хаймбургер посвятили интересные работы изучению ферментативного гидролиза органических производных фосфорной кислоты, особенно ферментативному гидролизу табуна. Им удалось обнаружить особый фермент (табуназу, фосфорилфосфотазу), который независимо от холинэстеразы, по-видимому, катализирует расщепление органических эфиров фосфорной кислоты. Уже в 1946 г. Мазур нашел специфические для гид-

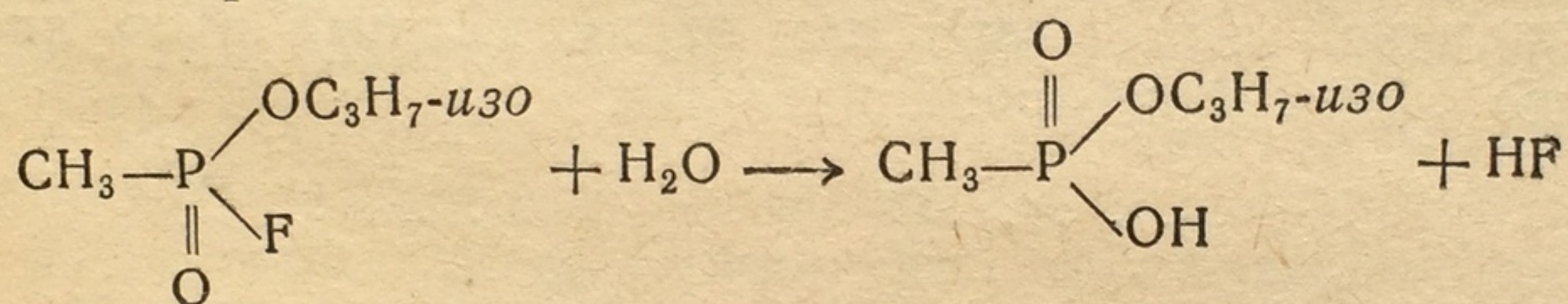
\* Растворенные или суспендированные в воде соединения, содержащие активный хлор, реагируют с табуном с образованием очень токсичного хлорциана.



ролиза ДПФ и ТЭПФ белки (фосфофтораза) в органах животных и сыворотке.

В связи с ферментативным гидролизом табуна следует упомянуть исследования стереоспецифичности этих реакций. Оказывается, при ферментативном гидролизе (бикарбонатный буфер рН 7—7,5) имеют место две реакции. Первая, быстро протекающая, разрушает правовращающий токсичный изомер табуна в реакции, катализируемой ферментом, в то время как вторая, медленная реакция, очевидно, некатализируемая ферментом, расщепляет нетоксичный левовращающий изомер.

Для гидролиза 50% зарина при рН 7,6 указывается время 300 мин. При этой реакции образуется изопропиловый эфир метилфосфиновой кислоты, а также фтористый водород:



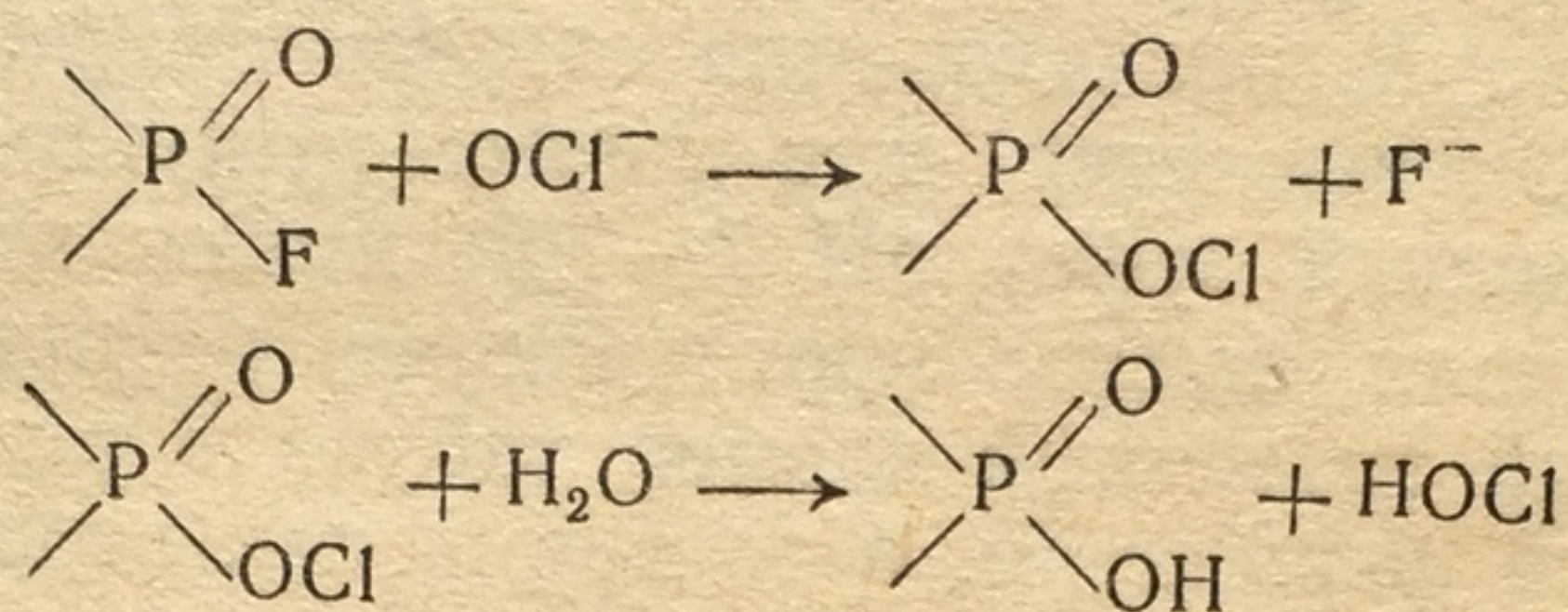
Аналогично протекает гидролиз зомана.

Эпштейн с сотрудниками исследовал гидролиз зарина в хлорной воде при рН 5—9 и нашел, что гидролиз катализируется ионами гипохлорита. Скорость этой бимолекулярной реакции пропорциональна первой степени концентрации иона гипохлорита и зарина. Замена катионов, например калия или кальция, не оказывает влияния, так как в реакции принимает участие только ион гипохлорита.

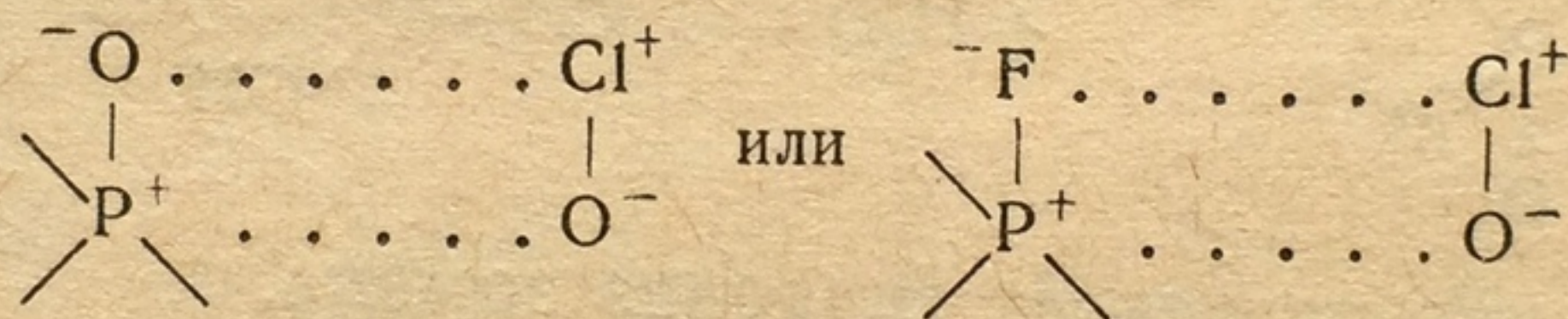
Установлено, что хлорамины, например хлорамин Т, не оказывают влияния на скорость гидролиза зарина. Отсутствие влияния хлорамина на гидролиз зарина, между прочим, доказывается тем, что добавка солей аммония к раствору зарина уничтожает каталитическое действие гипохлорита на скорость гидролиза в результате того, что гипохлорит при взаимодействии с ионами аммония очень быстро превращается в хлорамин. Механизм каталитического действия заключается в том, что концентрация активного хлора в суммарной реакции гидролиза не изменяется; кроме того, при полном гидролизе образуются две молекулы кислоты на молекулу



зарина, а при разложении хлорноватистой кислоты дополнительно выделяется соляная кислота. Предполагается следующий механизм:



Действие нуклеофильного иона гипохлорита следует объяснить поляризационным эффектом и именно тем, что отрицательный кислород гипохлорита поляризует положительно заряженный атом фосфора, а положительный атом хлора соответственно поляризует отрицательно заряженный атом фтора или отрицательный атом кислорода эфира фосфорной кислоты



Такого рода поляризационный эффект наблюдается при реакции пирокатехина с галоидными производными эфиров фосфорной кислоты, а также при реакции этих соединений с гидроксамовыми кислотами.

Уже указывалось, что гидролитическое расщепление органических эфиров фосфорной кислоты имеет исключительное значение для ферментативных процессов организма. Как будет показано при обсуждении фармакологической и токсикологической проблем веществ этого класса, блокада ферментов, характерная для механизма действия органических производных фосфорной кислоты, объясняется биохимическим процессом обмена органического эфира фосфорной кислоты с активным центром блокируемого фермента. Этот процесс формально можно рассматривать как переэтерификацию или трансфосфорилирование, который через много дней или недель (время довольно длительное для химических реакций) приводит к гидролитическому расщеплению на регенерированный фермент и соответствующую свобод-

ную органическую реакцию, которая имеет интерес, потому что такие реакции имеют родство с теми, которые происходят при протекании гидролиза эфира фосфорной кислоты.

Для того чтобы возможно было сделать органические соединения, которые являются продуктами реакций. Ничего из модельных реакций.

После доведения до конца фат не только связывается с

син и трипсином

состоянии), (с

что имеет место

фосфорной кислоты

белковых молекул

требуется по

таких замеще

можно сдела

молекул, вхо

Вагнер-Я

подробные о

биторов фер

доказали, что

фосфорилир

изопропилхл

том. При это

изводные, к

нако при пе

лекулярная

кислоты от

это, напри

на и треон

Замеще

дующих ур



ную органическую фосфорную кислоту. Для биохимиков такие реакции фосфорилирования представляют особый интерес, потому что наряду с изучением механизма реакции такие исследования открывают возможность получить родственные по действию нетоксичные соединения, которые нормализуют биохимический процесс или путем протекания конкурирующей реакции, или вытеснением эфира фосфорной кислоты, связанного с ферментом.

Для того чтобы можно было систематически исследовать возможные ферментативные реакции, необходимо проделать ориентирующие опыты на примере модельных реакций. Ниже более подробно обсуждаются некоторые модельные реакции.

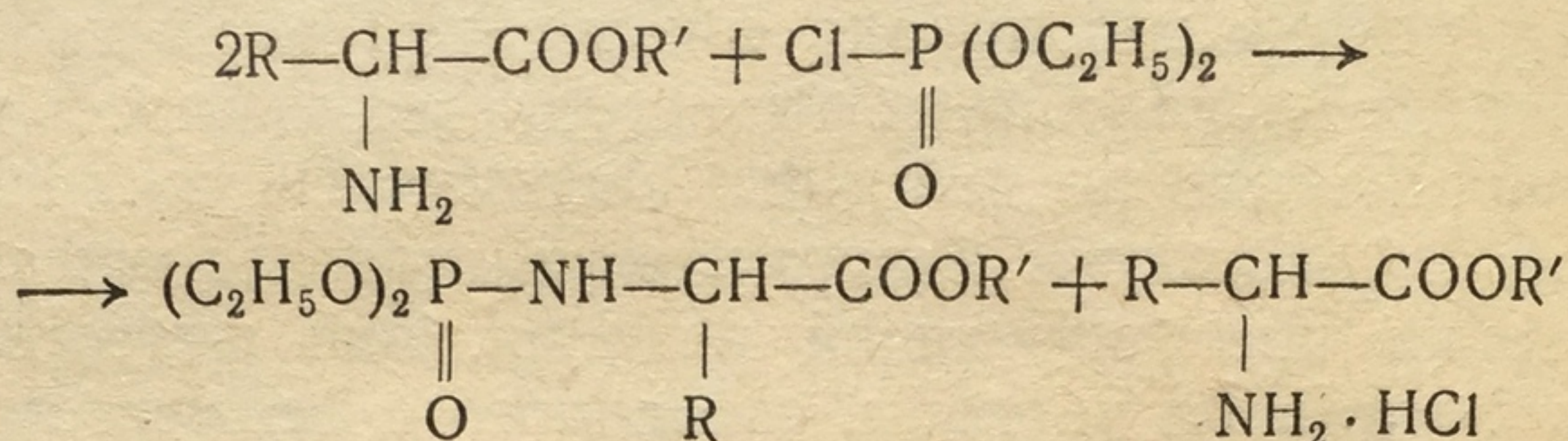
После доказательства того, что диизопропилфторфосфат не только присоединяется к ферменту, но и прочно связывается (например, фосфорилированные химотрипсин и трипсин можно было выделить в кристаллическом состоянии), больше не осталось никаких сомнений в том, что имеет место фосфорилирование производными фосфорной кислоты окси- и особенно амино- и иминогрупп белковых молекул исследуемого фермента. Поэтому не требуется подробных доказательств того, что на основе таких замещений различных производных аминокислот можно сделать вывод о структуре сложных белковых молекул, входящих в состав ферментов.

Вагнер-Яурегг с сотрудниками уже в 1951 г. дал подробные объяснения реакций фосфорилирующих ингибиторов ферментов с аминами и аминокислотами. Они доказали, что аминогруппа в аминах и аминокислотах фосфорилируется, например, диэтилхлорфосфатом, диизопропилхлорфосфатом, а также тетраэтилпирофосфатом. При этом получают монофосфорилированные производные, которые при комнатной температуре в нейтральном водном растворе достаточно устойчивы. Однако при переходе в кислую среду возможна внутримолекулярная перегруппировка остатков эфиров фосфорной кислоты от аминогруппы к гидроксильной группе (как это, например, наблюдалось у фосфорилированных серина и треонина).

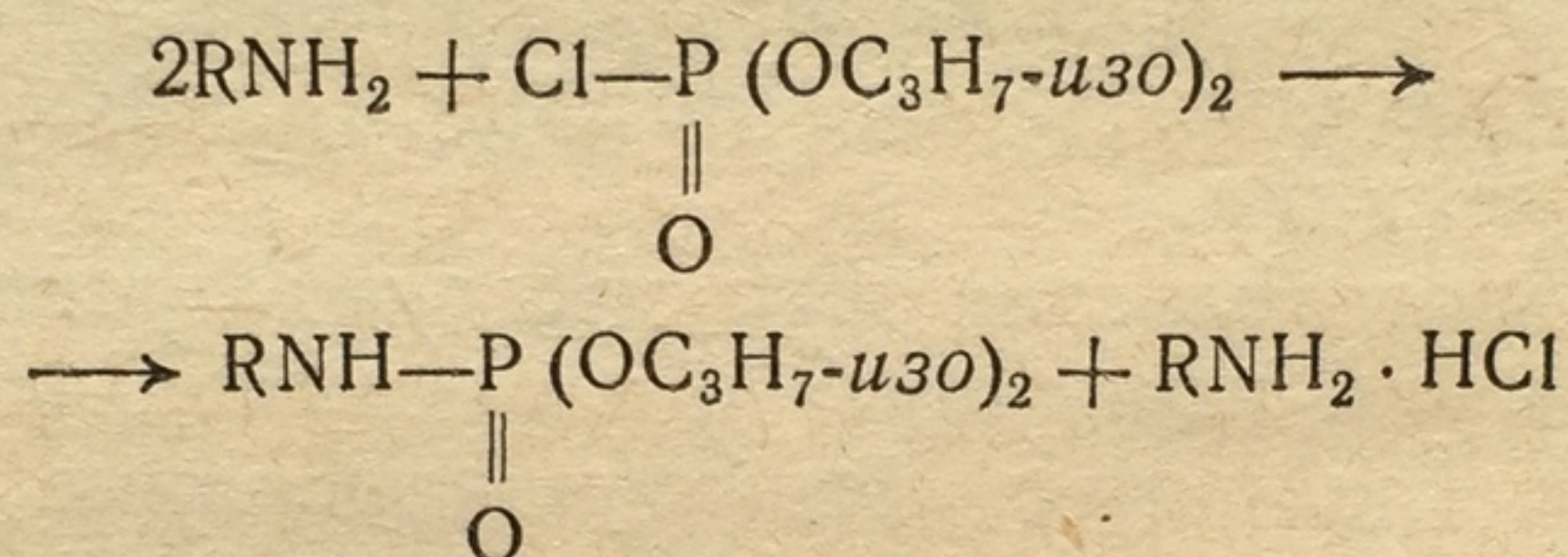
Замещение должно быть понятным на примере следующих уравнений:



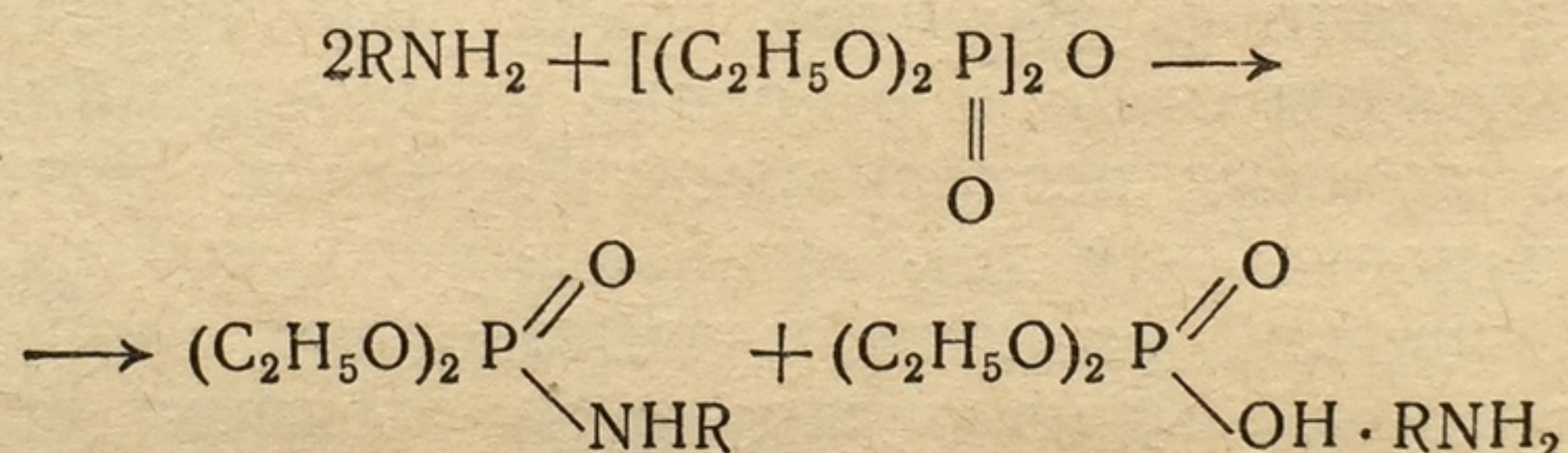
а) фосфорилирование эфира аминокислот диэтилхлорфосфатом



б) фосфорилирование амина диизопропилхлорфосфатом



в) фосфорилирование амина с помощью ТЭПФ



В то время как диизопропилфторфосфат в противоположность диизопропилхлорфосфату *in vitro* реагирует с аминами, например с анилином, очень медленно и не до конца, с гидроксильными группами фенолов в щелочной среде реакция протекает быстро и почти количественно.

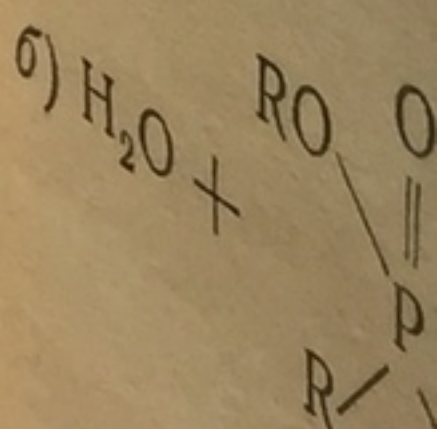
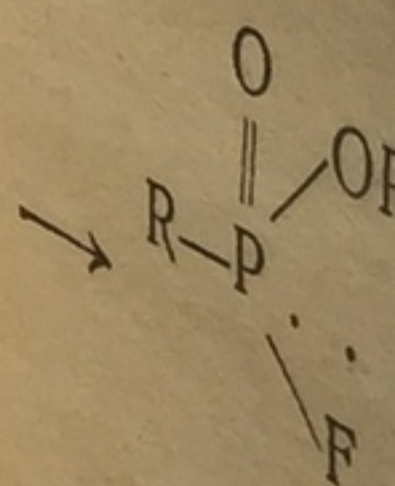
Эта реакция замещения фенолов и полифенолов не ограничивается примером с ДПФ. Другие многочисленные органические производные фосфорной кислоты, по данным исследований Вагнер-Яурега с сотрудниками, также фосфорилируют фенольные ОН-группы. При проведении этих опытов с фенолами, имеющими соседние ОН-группы, например с пирокатехином, пирогаллолом или галловой кислотой, установлена повышенная реакционная способность такого рода ОН-групп с соответствующими производными фосфорной кислоты. Для реак-

ции пирокате  
дается следу

Если пров  
можно опреде  
ства свободн  
акции фтори  
ние реакции з  
вает на то, чт  
в реакции пр  
лята.

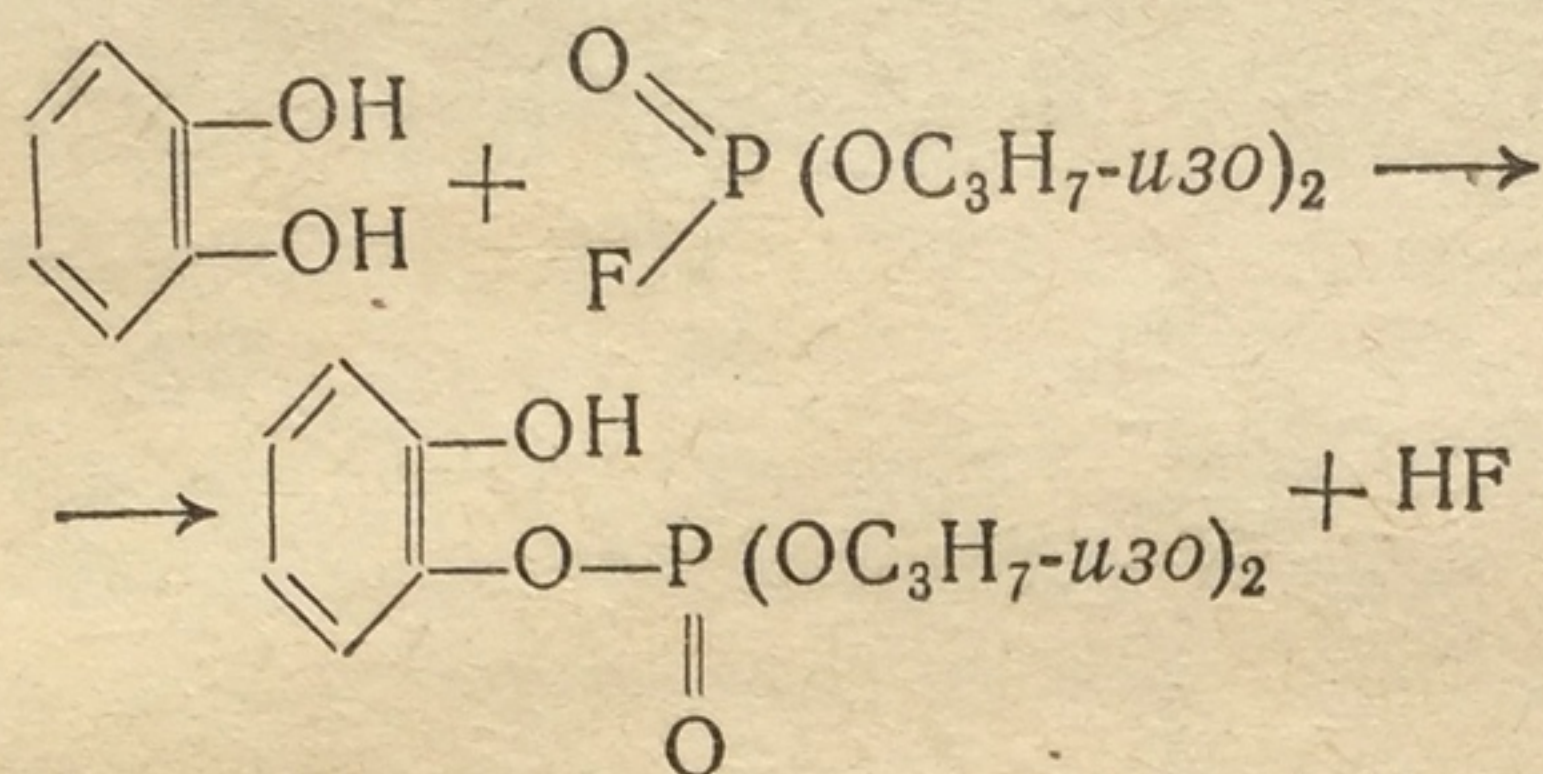
На модель  
ками еще раз  
катехин более  
и сотрудники  
реакций:

а)



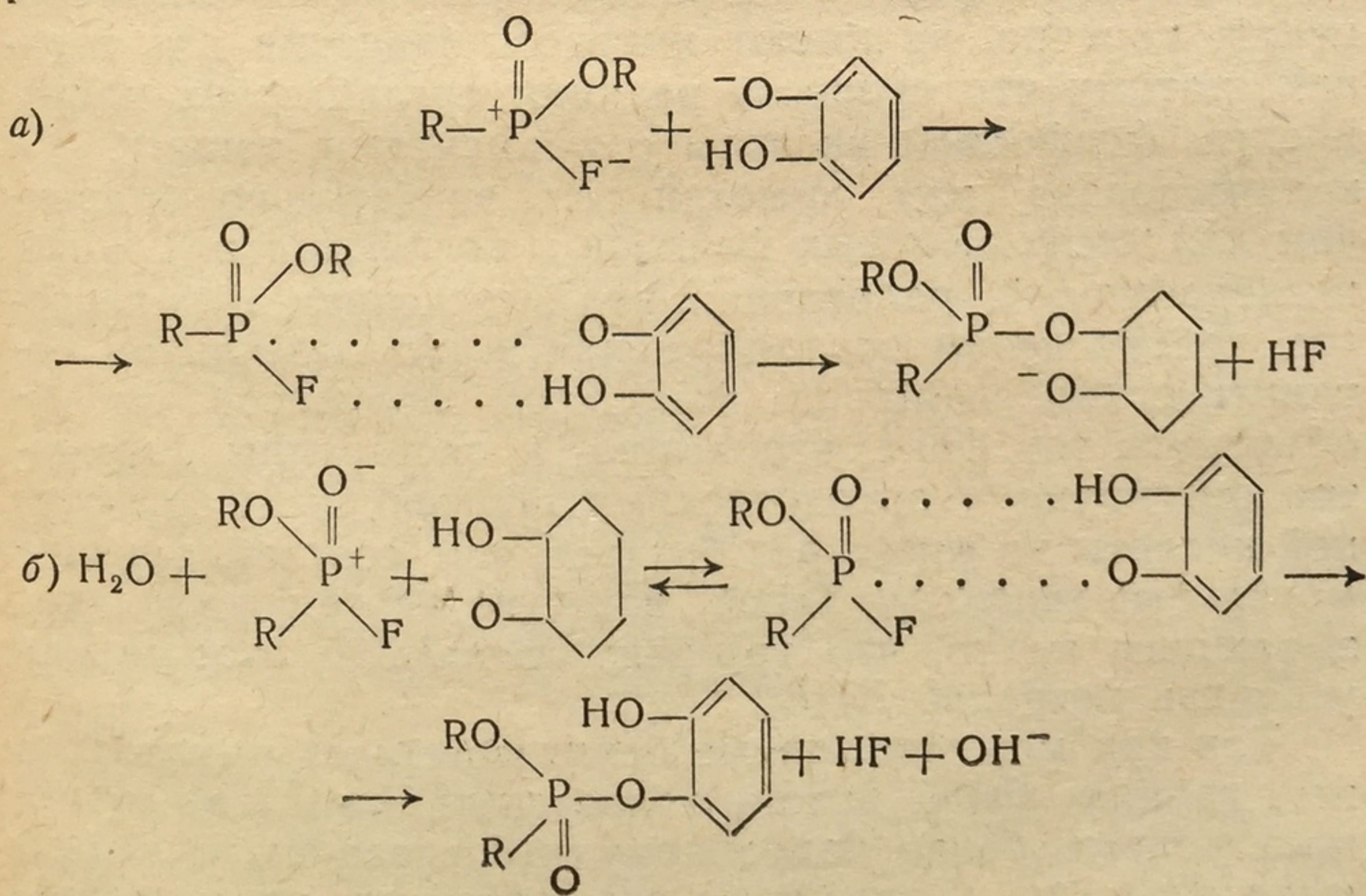


ции пирокатехина с ДПФ в водном растворе (рН 9) дается следующее суммарное уравнение:



Если проводить реакцию в бикарбонатном растворе, можно определить ее скорость путем измерения количества свободной двуокиси углерода, образующейся в реакции фтористого водорода с бикарбонатом. Протекание реакции замещения только в щелочной среде указывает на то, что в качестве реакционноспособной формы в реакции принимает участие образующийся анион фенолята.

На модельном опыте с зарин Эпштейн с сотрудниками еще раз продемонстрировал тот факт, что пирокатехин более реакционноспособен, чем фенолы. Эпштейн и сотрудники считают возможным следующий механизм реакций:





Результаты этих опытов дали повод исследователям сделать предположение о том, что существует известное сходство в реакциях пирокатехина и гидроксамовой кислоты:



В Швеции, в биохимическом институте университета в Стокгольме, Аугустинссон исследовал 120 различных соединений, которые содержат группы  $\text{OH}-$  и  $\text{NH}_2-$  или  $\text{OH}-$  и  $\text{NH}-$ , на возможность использования их в качестве антидотов при отравлении органическими производными фосфорной кислоты. Он установил, что по отношению к ДПФ диоксифенилпроизводные, например адреналин и норадреналин, приблизительно вдвое активнее, чем пирокатехин. По данным этих исследований Аугустинссона повышенная реакционная способность известных ароматических диоксисоединений наблюдается не только в отношении галоидангидридов эфиров фосфорной кислоты, но и для табуна.

Эти модели ферментов из ряда фенольных оксисоединений, конечно, не имеют никакого значения для терапии, потому что скорость реакции органических производных фосфорной кислоты с ферментами, такими, как холинэстераза или химотрипсин, значительно больше, чем для исследованных фенолов и полифенолов. Группы исследователей, работавших над выяснением этих вопросов, только путем предположения о дополнительном каталитическом действии комплекса ферментов смогли объяснить тот факт, что амино- и оксигруппы ферментов реагируют с органическими производными фосфорной кислоты во много раз быстрее, чем соответствующие модельные вещества. Теперь известно много фактов, указывающих на то, что третично связанный азот может ускорить гидролиз ДПФ.

Так как многочисленные белки содержат имидазольные группы, было важно подвергнуть имидазол и его производные более подробному исследованию с целью выяснения их каталитического действия на гидролиз

органиче  
Установл  
лиза ДП  
Давно  
ментов в  
исследов  
зимологи  
ДПФ, кат  
что соли  
реакций.  
тивность

На осн  
тания сол  
в отношен  
гидролиза  
начатые с  
гие важны  
водные эф

Си

№ п/п	
1	ДПФ
2	ДПФ
3	ДПФ
4	ДПФ
5	ДПФ
6	ДПФ
7	ДПФ
8	ДПФ
9	ДПФ
10	ДПФ
11	ДПФ
12	ДПФ
13	ДПФ

а) Состав реа  
+ 5.10<sup>-5</sup> моль реа  
NaHCO<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub> (рН



органических производных эфиров фосфорной кислоты. Установлено, что имидазол катализирует процесс гидролиза ДПФ в незначительной степени.

Давно известно, что активность определенных ферментов в присутствии ионов металлов повышается. При исследовании этого важного и для других областей энзимологии явления на модельных реакциях гидролиза ДПФ, катализируемых имидазолом, твердо установлено, что соли меди могут действовать как активаторы таких реакций. В отсутствие имидазола они не обладают активностью, так же как само основание.

На основании этих данных были исследованы сочетания солей меди с другими органическими основаниями в отношении их способности катализировать реакции гидролиза эфиров фосфорной кислоты. Исследования, начатые с ДПФ и распространившиеся на зарин и другие важные в военном отношении органические производные эфиров фосфорной кислоты, были успешно

Таблица 2

## Cu (II)-хелатные катализаторы гидролиза ДПФ

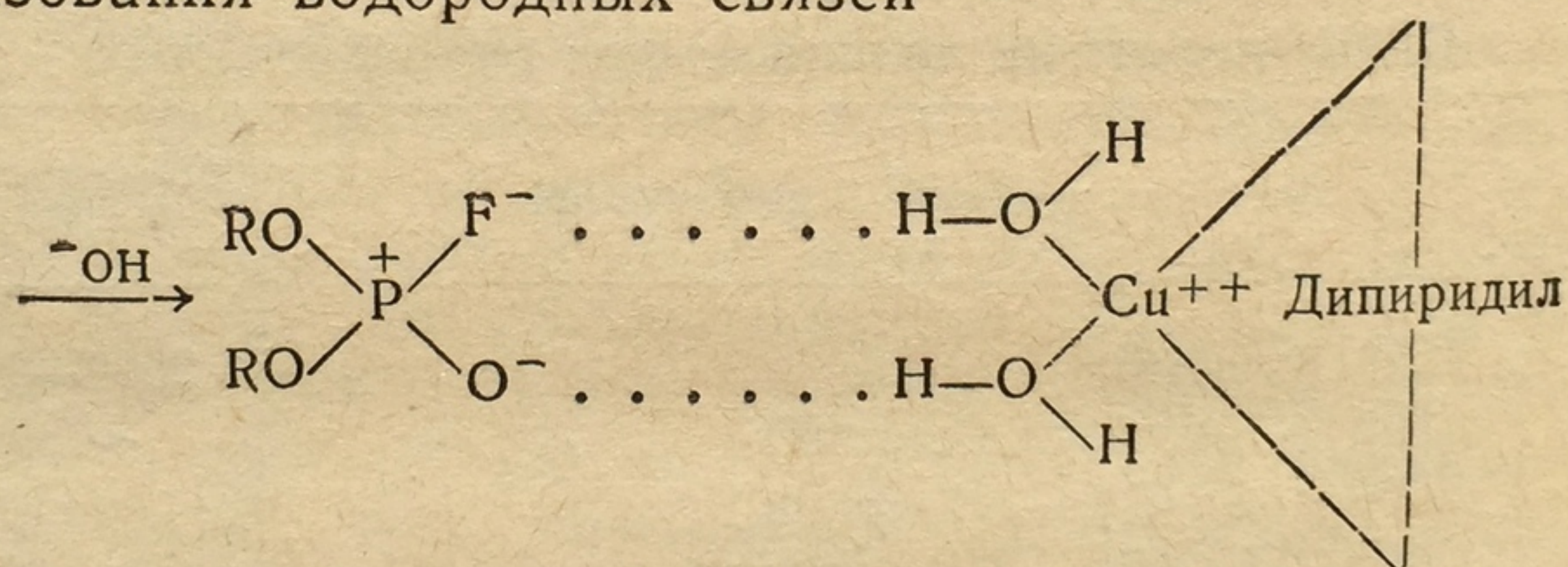
№ п/п	Исходные продукты и катализаторы а)	Время гидролиза 50% ДПФ, мин
1	ДПФ (чистый)	2500—3000
2	ДПФ + имидазол (чистый)	~ 750
3	ДПФ + Cu (II) — DL-серин	37
4	ДПФ + Cu (II) — DL-аланин	27
5	ДПФ + Cu (II) — L-аргинин	23
6	ДПФ + Cu (II) — L-лизин	23
7	ДПФ + Cu (II) — DL-треонин	18
8	ДПФ + Cu (II) — этилендиамин	16
9	ДПФ + Cu (II) — имидазол	14
10	ДПФ + Cu (II) — фенантролин	14
11	ДПФ + Cu (II) — L-гистидин	9
12	ДПФ + Cu (II) — 4, 4'-диметил-2, 2'-дипиридил	9
13	ДПФ + Cu (II) — 2, 2'-дипиридил	4,5

а) Состав реакционной смеси:  $1 \cdot 10^{-5}$  моль ДПФ и  $5 \cdot 10^{-5}$  моль  $\text{CuSO}_4$  +  $5 \cdot 10^{-5}$  моль амина или аминокислоты в объеме 2,2 см<sup>3</sup> буферного раствора  $\text{NaHCO}_3$ — $\text{CO}_2$  (pH 7,6); температура 38°.



проведены в исследовательском центре химических войск США в Эджвуде, Мерилендом в 1953—1955 гг. Известные металлохелатные комплексы двухвалентной меди с незначительной комплексной стабильностью в гидратированном состоянии оказались при этом более сильнодействующими, чем комбинации имидазола с солями меди. Вагнер-Яуреги в 1954 г. опубликовал данные [15] (табл. 2), которые убедительно доказывают каталитическое действие некоторых хелатных комплексов двухвалентной меди.

Принимается, что под действием иона двухвалентной меди поляризуется фтор-фосфорная связь, благодаря чему обеспечивается приближение иона гидроксидла к атому фосфора и тем самым облегчается отщепление атома фтора. Образование реакционноспособного промежуточного продукта представляется исследователям прежде всего как результат свободного притяжения эфира фосфорной кислоты к хелатному комплексу за счет образования водородных связей



В 1957 г. Куртней, Густавссон с сотрудниками опубликовали обширные исследования по каталитическому действию различных металлохелатных комплексов на скорость гидролиза ДПФ и особенно зарина. Были найдены хелаты двухвалентной меди, которые оказались еще более активными по сравнению с комплексами, найденными Вагнер-Яуреги с сотрудниками. Среди исследованных медных комплексов для каталитического ускорения гидролиза ДПФ наиболее подходящими оказались три комплексных соединения меди (расположены по степени снижения каталитической активности):

- 1) Cu(II) — N,N,N',N''-тетраметилэтилендиамин,
- 2) Cu(II) — дипиридил,
- 3) Cu(II) — диаминэтан.



Время гидролиза 50% соединения для выбранных комплексов находится в следующем соотношении: 1:1,5:4.

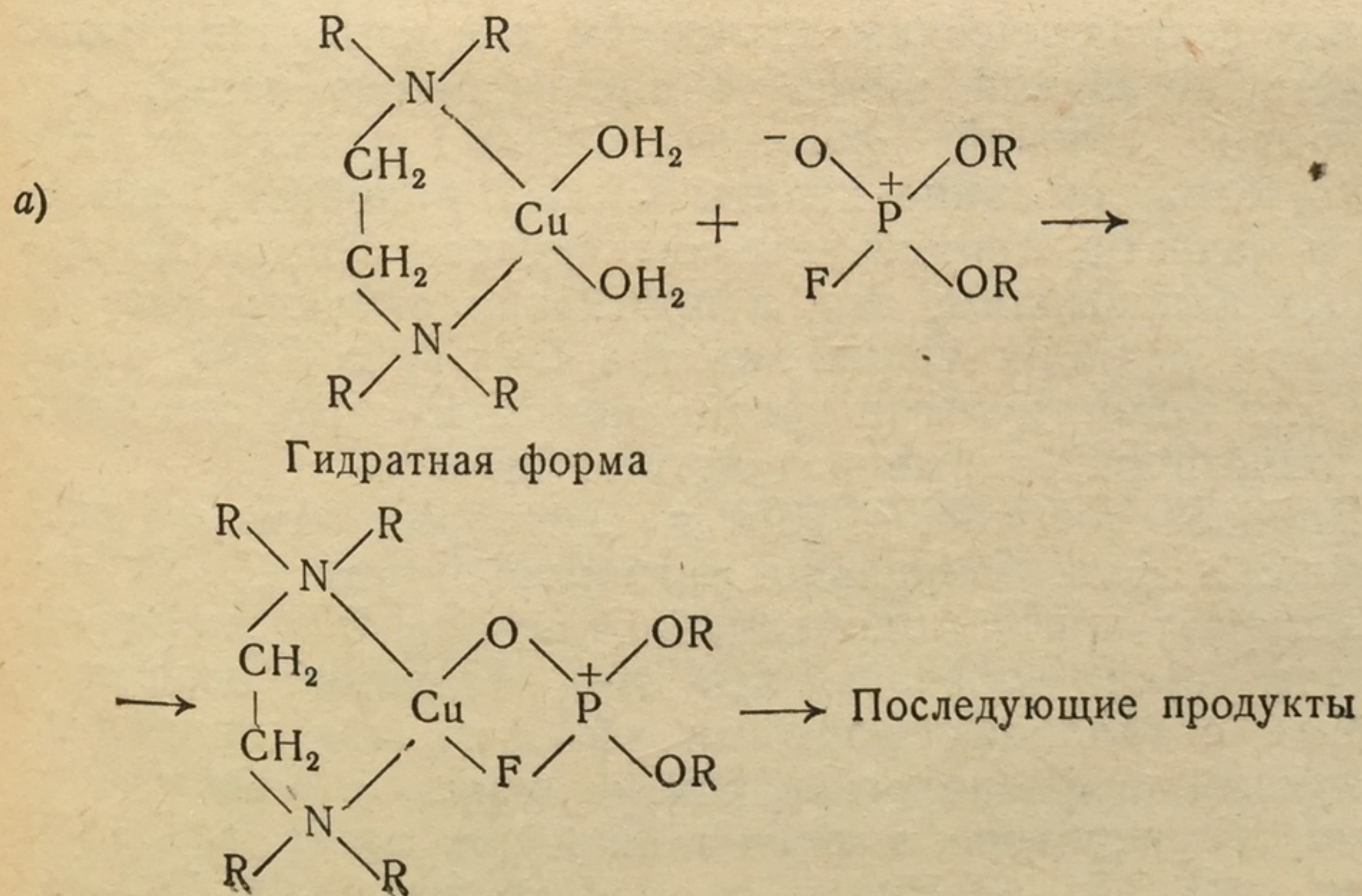
Из 29 исследованных меднохелатных комплексов высшую каталитическую активность при гидролизе зарина показали три следующих комплексных соединения:

- 1) Cu(II)—N,N,N',N''-тетраметилдиаминэтан,
- 2) Cu(II)—N,N'-диметиламинэтан,
- 3) Cu(II)—1,3-диаминпропан.

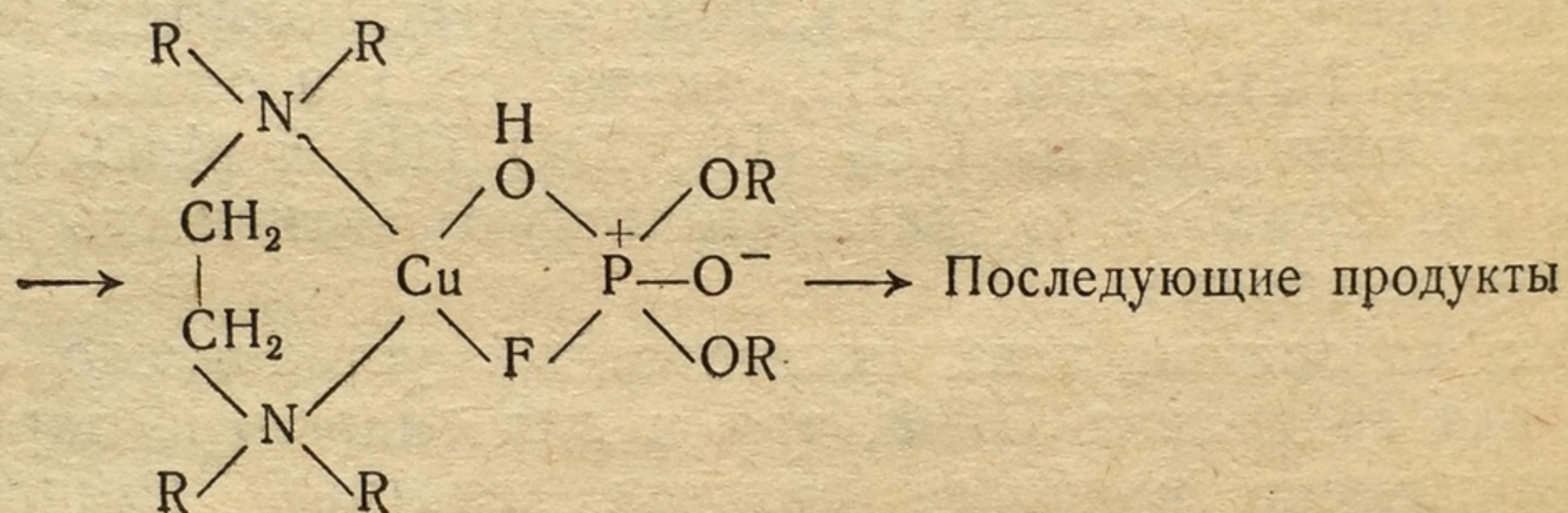
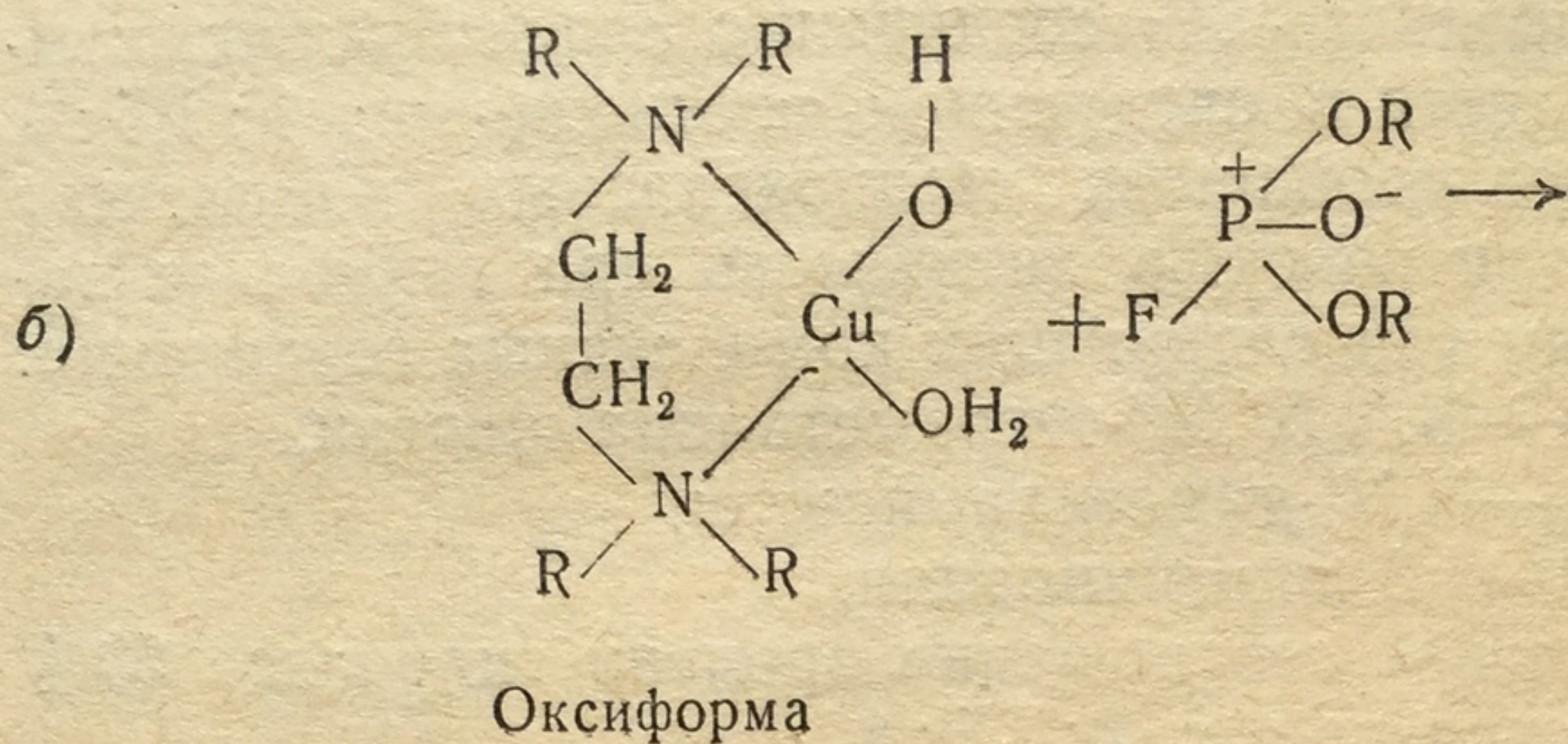
В этом случае соотношение времени гидролиза 50% соединения следующее: 2:3,5:4.

Наряду с хелатными комплексами двухвалентной меди исследовали комплексы, содержащие уранил (II), лантан (III), ваннадил (II), железо (III), молибдил (VI), цирконил (II), хром (III), титан (IV) и олово (IV). Однако лишь хелаты  $\text{UO}_2$  (II),  $\text{ZrO}$  (II) и  $\text{MoO}_2$  (VI) показали сравнимую каталитическую активность при гидролизе зарина.

На основании этих исследований установлено, что как для гидролиза ДПФ, так и для гидролиза зарина каталитически наиболее активен хелатный комплекс двухвалентной меди и тетраметилэтилендиамина. Куртней и сотрудники считают вероятным, что каталитическое ускорение гидролиза ДПФ и соответственно зарина объясняется образованием промежуточных комплексов:







Следует ожидать, что модельные реакции такого типа наряду с практическим значением для изыскания новых средств дегазации принесут значительную пользу для познания явлений ферментативных процессов. Конечно, едва ли такие хелаты  $\text{Cu(II)}$  приобретут значение в качестве терапевтических средств. Опыты на животных показывают, что, в противоположность высокой скорости реакции таких хелатов  $\text{Cu(II)}$  с ДПФ, заринном или аналогичными соединениями *in vitro*, они дают неудовлетворительные результаты *in vivo*.

Вильсон сообщил в 1951 г. некоторые опыты о возможности реактивировать ингибированную ТЭПФ холинэстеразу при помощи гидроксиламина. В то же время Яндорф смог показать, что гидроксиламин непосредственно с галоидфосфорными эфирами, так, например, с заринном, в физиологических условиях, т. е. при комнатной температуре, в нейтральной или слабо щелочной среде (pH 7,5) реагирует по следующему суммарному

уравнению

Убедите  
рые здесь н  
казывают, ч  
ксиламин я  
дуктом при

Однако гидр  
ингибирован  
бытке в 200  
холинэстера  
реагирует с  
однако, зна  
тали механи  
ной дискусси

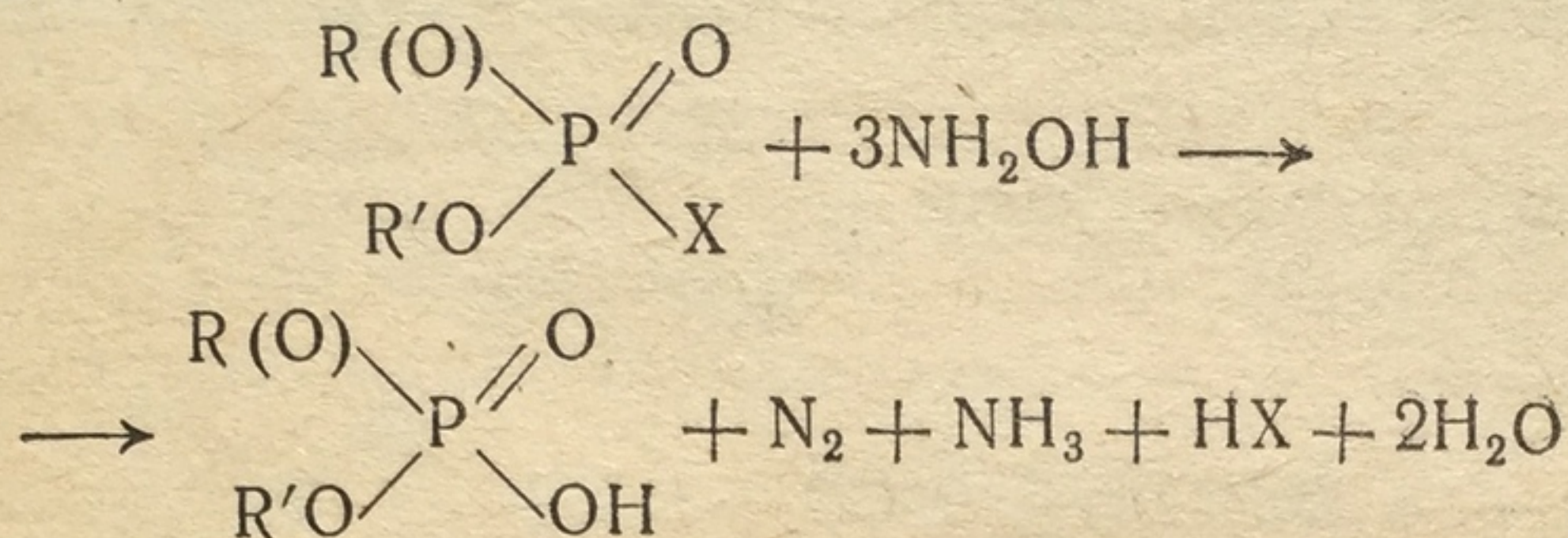
При реак  
α-хемотрипс  
нигхем мла  
условиях во  
чальной акт  
нии E-600 н  
принимается

Английск  
реакцию за  
ксима, сали  
рами фосфо  
новили, что

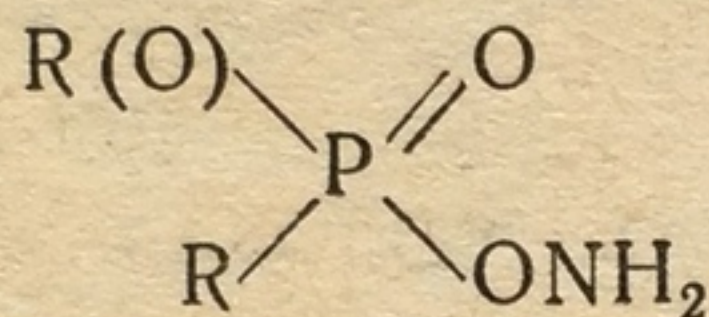
\* Впервые  
было примене  
тов Липманом



уравнению \*:



Убедительные, опирающиеся на опыты данные, которые здесь не могут быть разобраны более подробно, показывают, что фосфорилированный по кислороду гидроксиламин является неустойчивым промежуточным продуктом приведенной выше реакции



Однако гидроксиламин не в состоянии ни препятствовать ингибированию холинэстеразы, даже будучи взят в избытке в 2000 раз, ни реактивировать ингибированную холинэстеразу. Так же как с зарин, гидроксиламин реагирует с ДПФ и табуном. Это замещение протекает, однако, значительно медленнее, и в случае табуна детали механизма реакции являются еще предметом научной дискуссии.

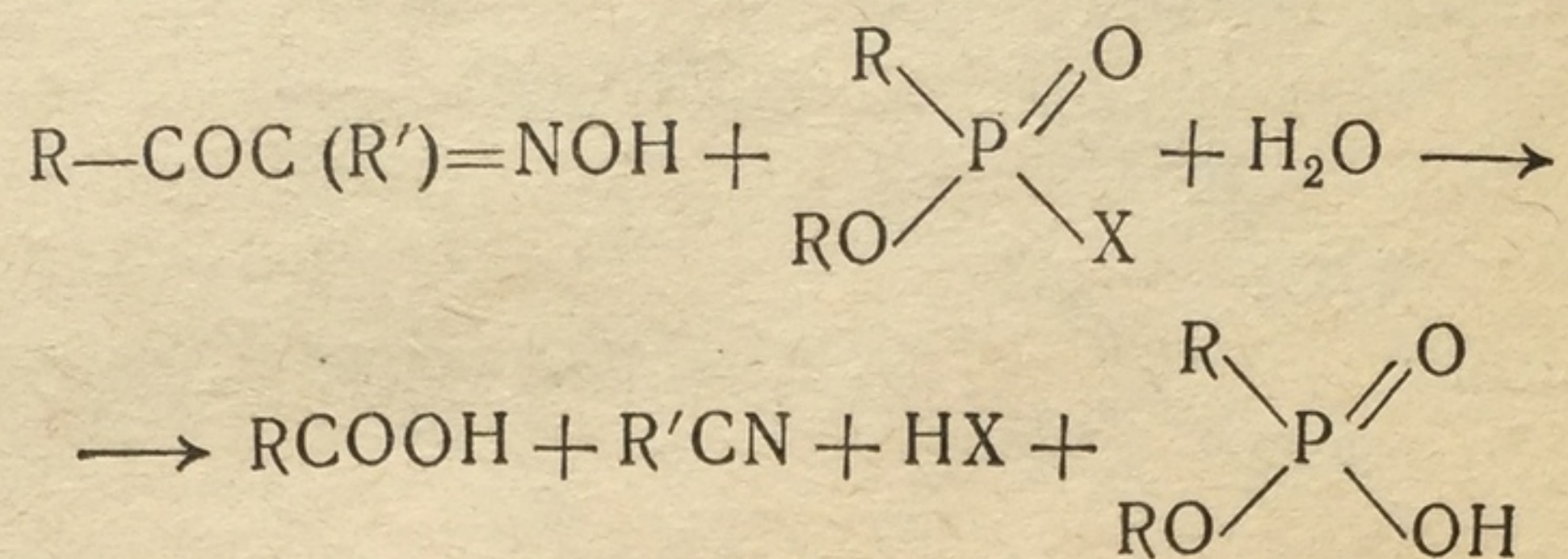
При реактивировании при помощи гидроксиламина  $\alpha$ -хемотрипсина, который был ингибирован Е-600, Куннигхем младший нашел в 1954 г., что в оптимальных условиях восстанавливается максимально 40% первоначальной активности фермента. Так как при использовании Е-600 нельзя установить расход гидроксиламина, принимается каталитический механизм реакции.

Английские исследователи Грин и Севилль изучали реакцию замещения оксимов, например диацетилмоноксима, салицилальдоксима и *n*-оксибензальдоксима эфирами фосфорной кислоты типа ДПФ и зарина. Они установили, что оксимы реагируют с эфирами фосфорной

\* Впервые замещение ацилфосфатов гидроксиламином (рН 6) было применено с целью количественного определения ацилфосфатов Липманом и Тутлем.

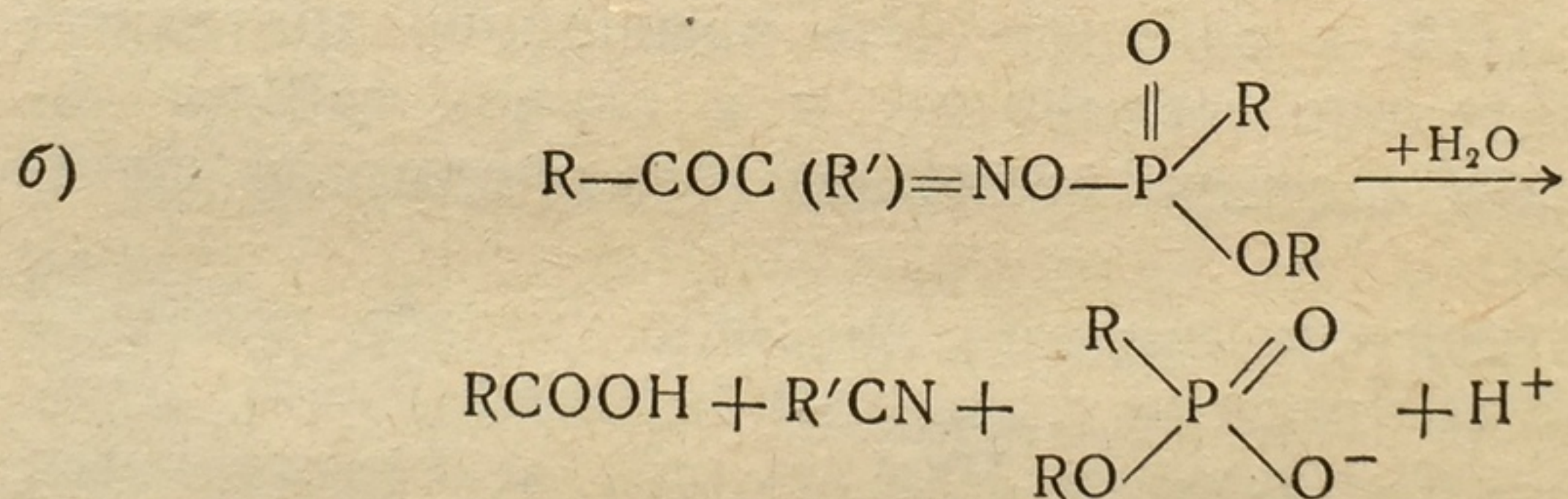
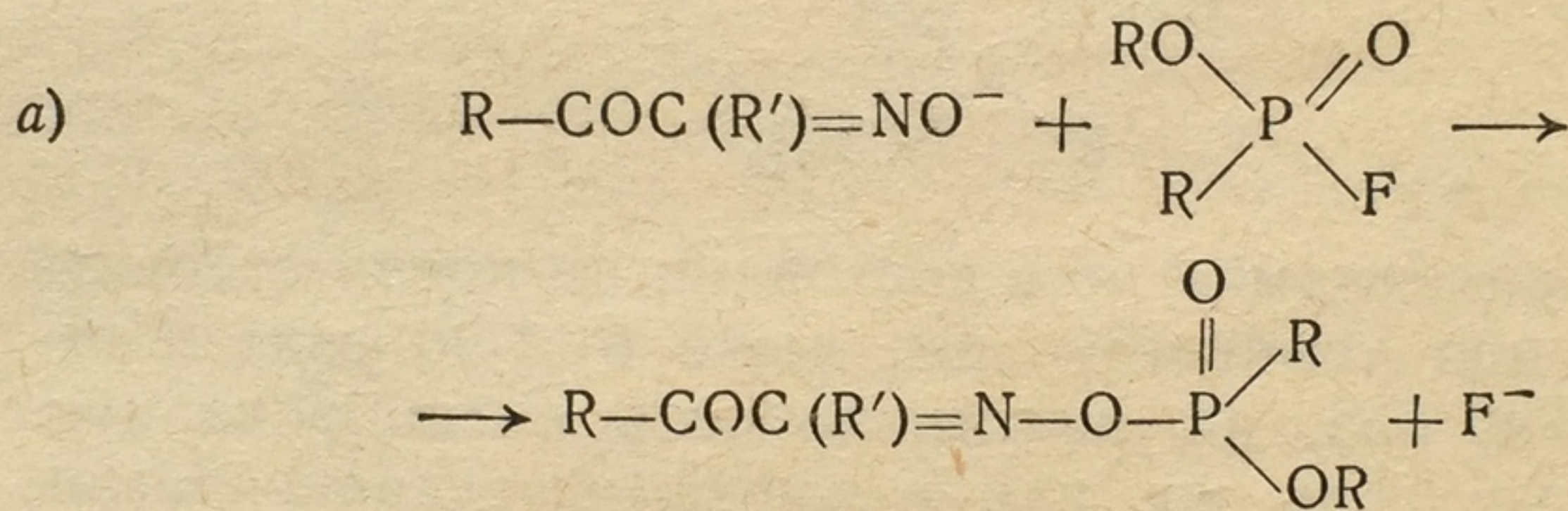


кислоты по следующему суммарному уравнению:

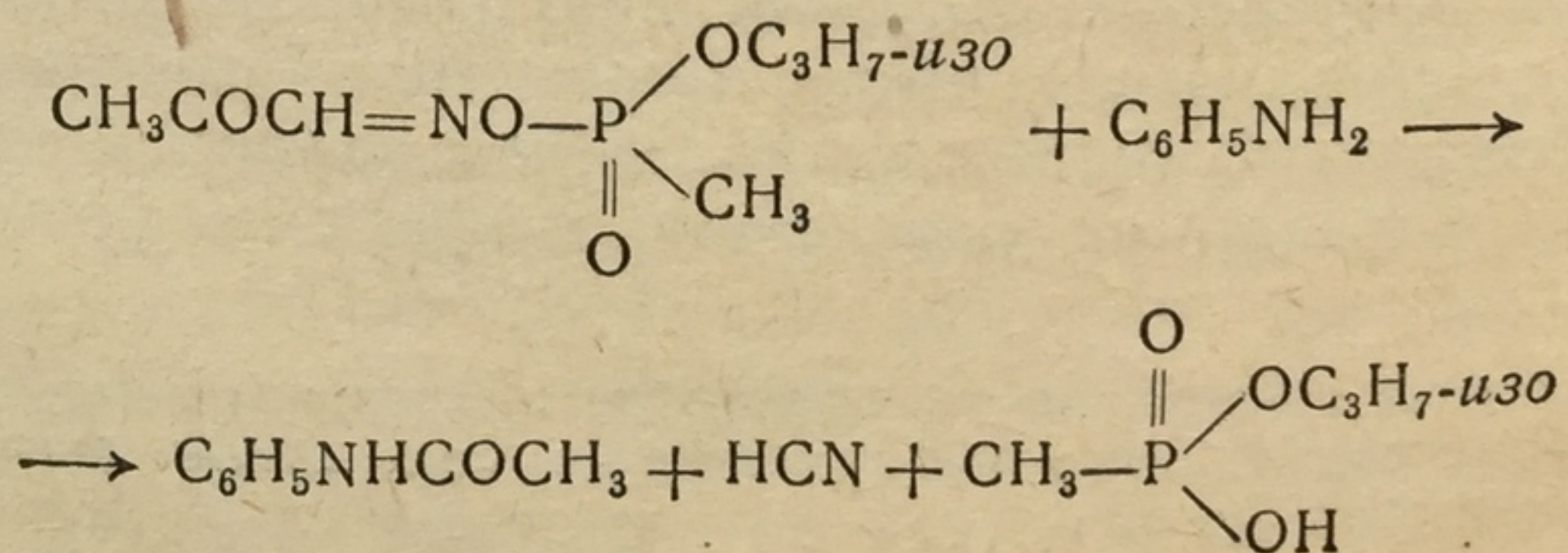


где R — алкил или арил; R' — алкил или водород, X — хлор или фтор.

Принимается, что реакция протекает в две стадии, причем реакция, протекающая на первой стадии (а), по-видимому, определяет общую скорость:



Образование промежуточного продукта на первой стадии доказывается, между прочим, и тем, что в присутствии анилина реакция между заринем и оксиаминоацетоном ( $\text{CH}_3\text{—CO—CH=NOH}$ ) приводит к образованию ацетанилида:



а) Состав реакц  
гидроксамовой кислот  
б) Приблизительн  
получают при гидролизе



Таблица 3

## Скорость гидролиза зарина в присутствии различных гидроксамовых кислот [16]

№ п/п	Исходные продукты а)	Время гидролиза 50% зарина, мин	pK гидроксамовой кислоты
1	Зарин Зарин в присутствии гидроксамовой кислоты (ГК):	~ 300	
2	<i>n</i> -Метоксибензгидроксамовая кислота	0,6	9,0
3	Сорбингидроксамовая кислота	1,0	9,2
4	Пиколингидроксамовая кислота (пиридин-2-ГК)	1,5 б)	8,7
5	Пиколингидроксамовая кислота · CH <sub>3</sub> I б)	2,3	5,5
6	Бензгидроксамовая кислота	2,0	8,8
7	Изоникотингидроксамовая кислота (пиридин-4-ГК)	2,8	7,8
8	Изоникотингидроксамовая кислота · CH <sub>3</sub> I	7,5	6,3
9	Аминоацетгидроксамовая кислота (глицингидроксамовая кислота)	2,8	9,3
10	N-диметиламиноацетгидроксамовая кислота · CH <sub>3</sub> I	3,1	6,95
11	Никотингидроксамовая кислота (пиридин-3-ГК)	3,4	8,3
12	Никотингидроксамовая кислота · CH <sub>3</sub> I	5	6,5
13	Ацетгидроксамовая кислота	4,2	9,4

а) Состав реакционной смеси:  $2,3 \cdot 10^{-3}$  моль зарина и  $11,5 \cdot 10^{-3}$  моль гидроксамовой кислоты (ГК) в 0,1 М растворе KCl (pH 7,6); температура 30°.

б) Приблизительно то же время для гидролиза 50% соединения (1,4 мин) получают при гидролизе зарина в присутствии комплекса Cu (II) — гистидин (1 : 1).



Теперь следует перейти к обсуждению реакций между гидроксамовыми кислотами и галоидангидридами эфиров фосфорной кислоты.

На основе уже упомянутых работ Вильсона о реактивизации гидроксиламином холинэстеразы, ингибированной ТЭПФ, и распространения этих реакций гидроксилamina на ДПФ, зарин и им родственные соединения Яндорф и Вагнер-Яурега с сотрудниками в США исследовали многочисленные гидроксамовые кислоты для выяснения возможности их взаимодействия с ингибиторами холинэстеразы. Исследователи смогли показать, что некоторые гидроксамовые кислоты обладают способностью к реактивации холинэстеразы, которая блокирована зарином и родственными ему соединениями. Эти вещества в известном смысле действуют как профилактические средства.

В табл. 3 и 4 приведены данные об ускорении гидролиза галоидангидридов эфиров фосфорной кислоты гидроксамовыми кислотами и другими соединениями.

Таблица 4

Скорость гидролиза ДПФ в присутствии различных соединений <sup>а)</sup>

Исходные продукты <sup>б)</sup>	Время гидролиза ДПФ, мин
ДПФ	~ 3000
ДПФ + фенол	~ 320
ДПФ + гидроксилaмин	108
ДПФ + пирокатехин	27
ДПФ + бензгидроксамовая кислота	9,5
ДПФ + пирогаллол	6

а) По данным Хаклея.

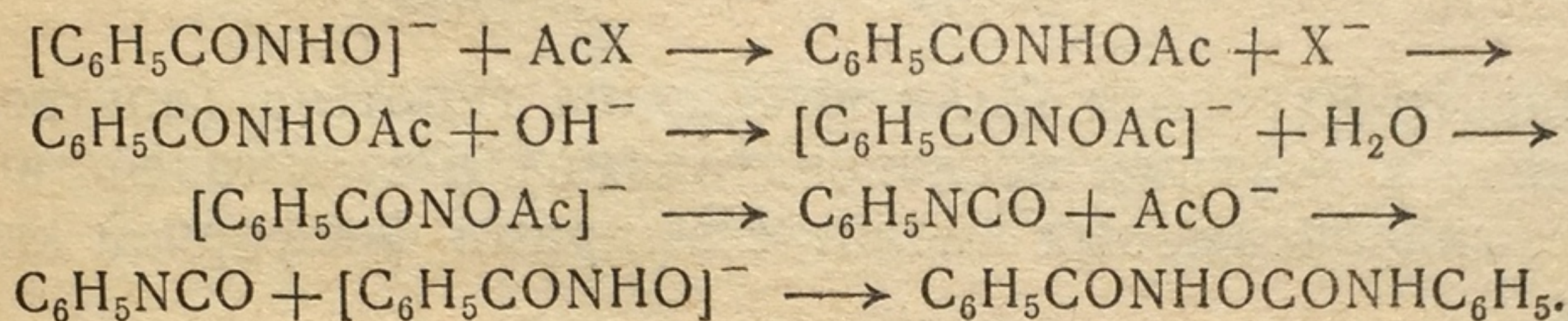
б) Состав реакционной смеси:  $4,5 \cdot 10^{-3}$  моль ДПФ и  $22,5 \cdot 10^{-3}$  моль субстрата в буферном растворе  $\text{NaHCO}_3\text{—CO}_2$  (рН 7,6); температура 38°.

Кроме возможности терапевтического применения, взаимодействие гидроксамовых кислот с зарином и подобными эфирами фосфорной кислоты представляет общий химический и биохимический интерес. Едва ли яв-

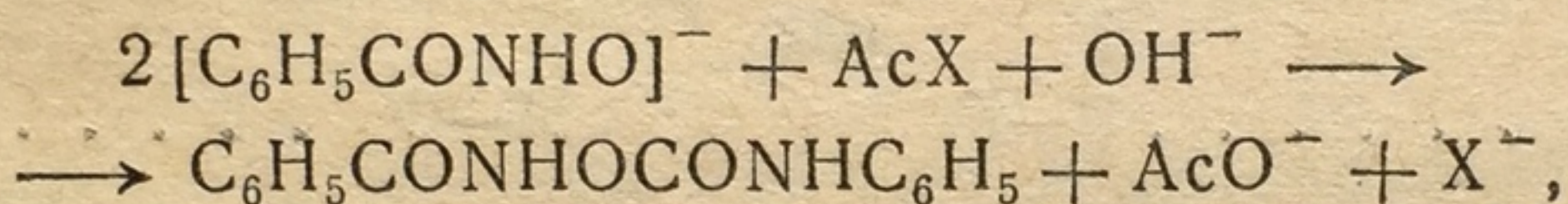


ляется правильным высказанное в последние годы мнение, что остатки гидроксамовой кислоты присутствуют в ферментах, способных ингибироваться органическими производными фосфорной кислоты.

Реакции при рН 7,5—7,6 представляют собой первичное ацилирование иона гидроксамовой кислоты, определяющее скорость реакции и сопровождающееся перегруппировкой Лоссена:



Суммарно

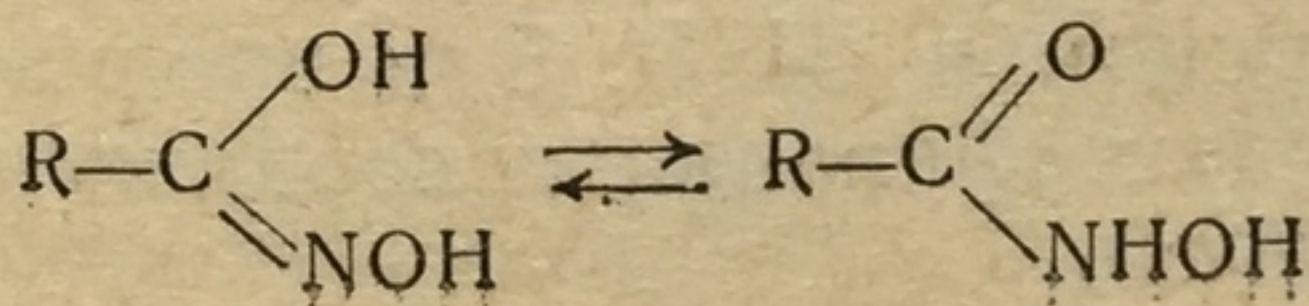


где Ac:  $\text{R}-\text{C}=\text{O}$ ;  $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \\ \diagdown \\ \text{RO} \end{array}$ ;  $\begin{array}{c} \text{RO} \\ \diagup \\ \text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \\ \diagdown \\ \text{RO} \end{array}$ ;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2-$  и

X: галоиды, особенно хлор и фтор.

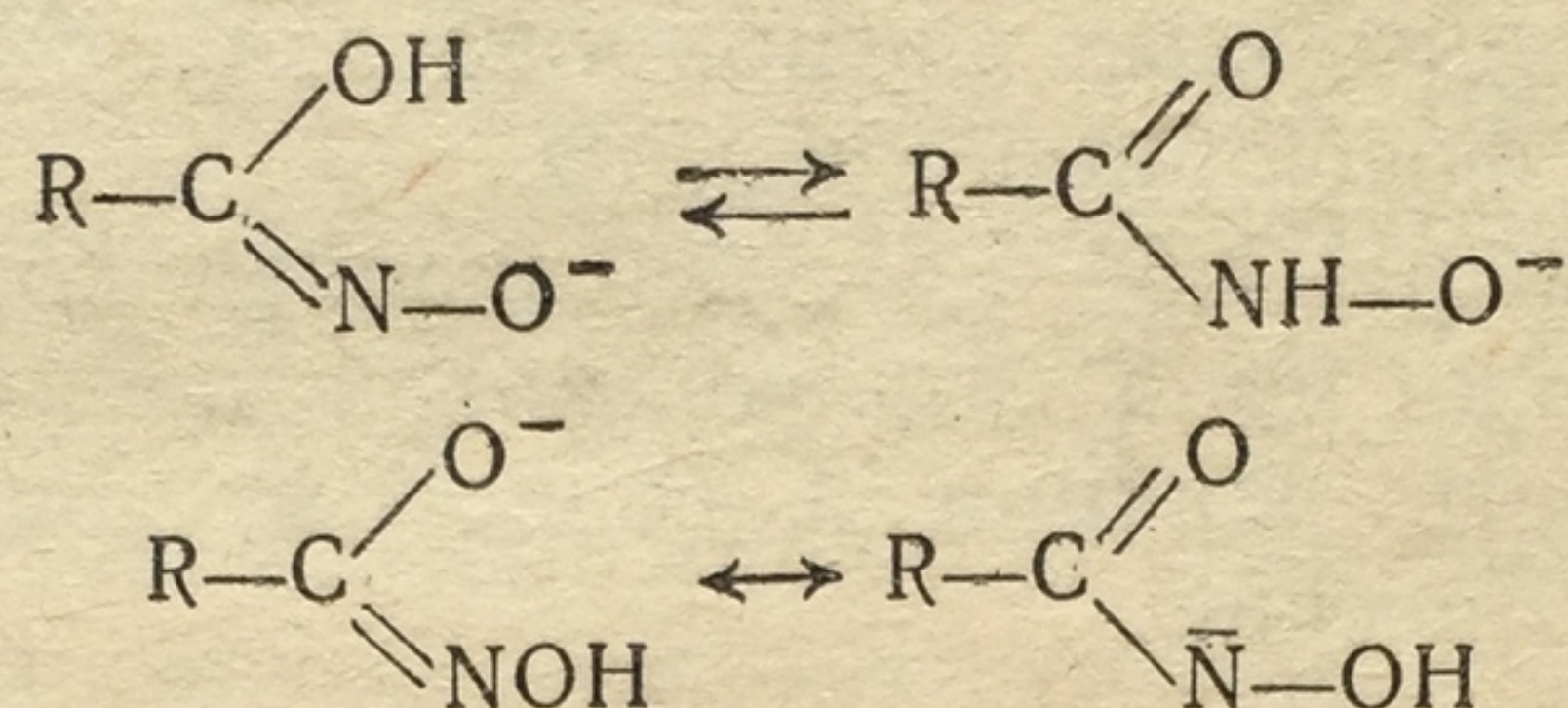
В противоположность гидроксамовым кислотам, ацилированным карбоновыми или сульфоновыми кислотами, фосфорилированные гидроксамовые кислоты нельзя выделить. Лишь продукты фосфорилирования четвертичных гидроксамовых кислот (например, при применении йодометилата никотингидроксамовой кислоты) ограничено устойчивы. Согласно суммарному уравнению, при взаимодействии зарина с бензгидроксамовой кислотой в щелочной среде образуется изопропиловый эфир метилфосфиновой кислоты, фтористоводородная кислота, о-фенилкарбамилбензгидроксамовая кислота, а также соответствующие соли кислот. Побочные реакции, протекающие в некоторой степени, в данном случае могут не приниматься во внимание.

Упомянутая гидроксамовая кислота реагирует в следующих таутомерных формах:

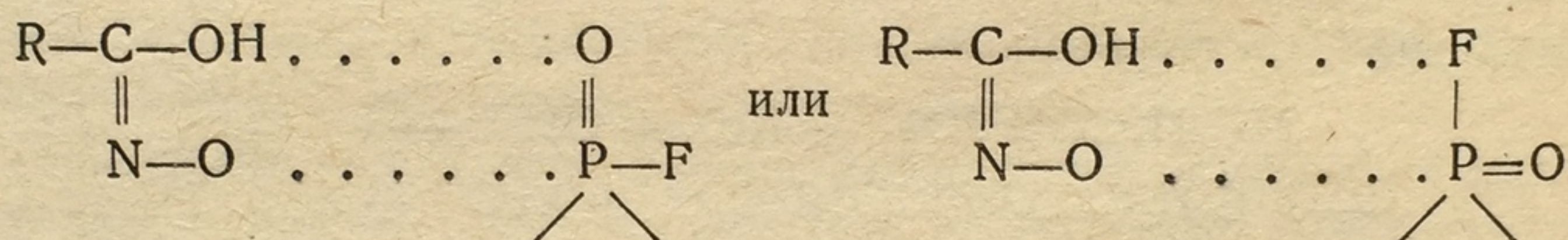




В щелочной среде можно представить ион гидроксамовой кислоты в следующем виде:



Вагнер-Яурегом была высказана гипотеза (подтвержденная и другими исследователями) о взаимодействии таких гидроксамовых кислот с эфирами фосфорной кислоты



К этому предположению Вагнер-Яурегг пришел на основе того, что замещенные у азота гидроксамовые кислоты аналогично гидросиламину, также замещенному при азоте, реагируют с ДПФ и аналогичными соединениями с той же скоростью, что и гидросиламин.

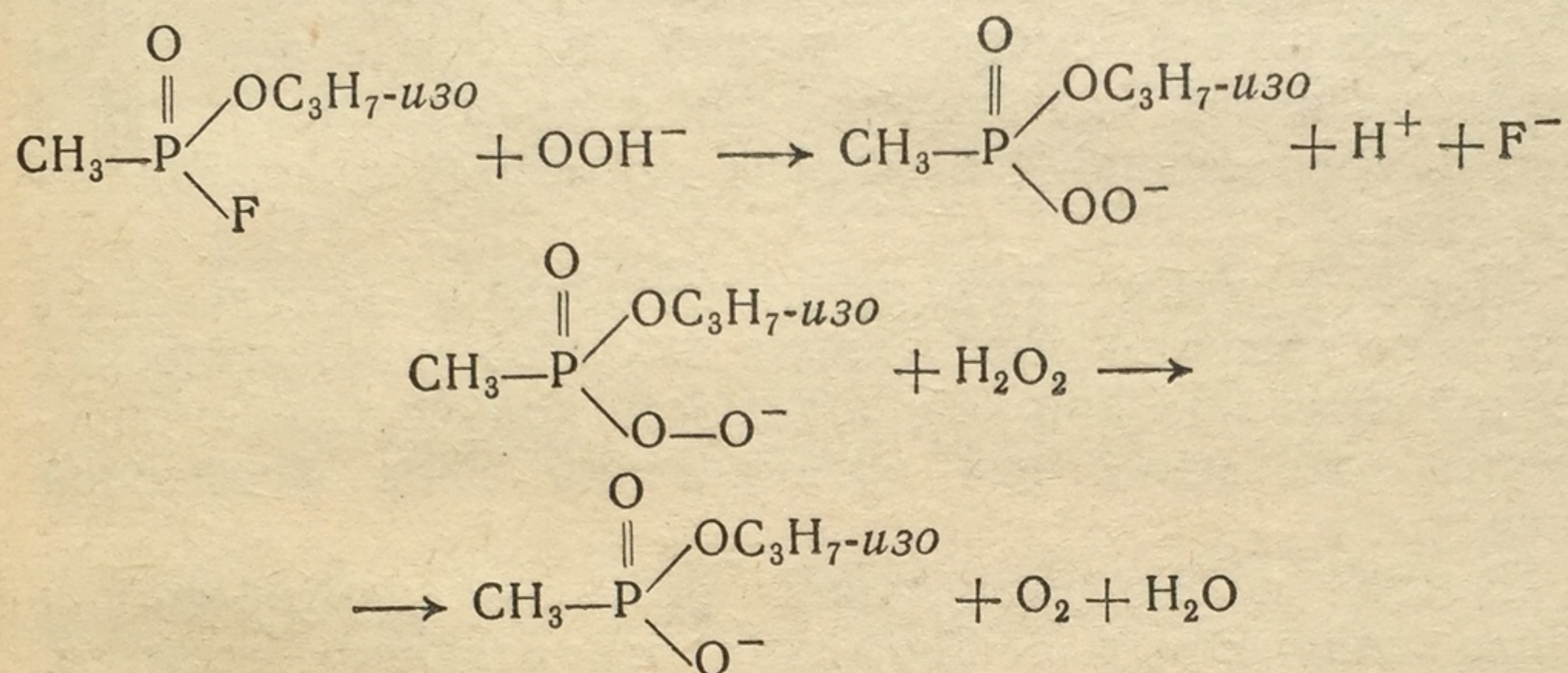
Реакция зарина, диизопропилфосфата и других подобных соединений с иминоаналогами гидроксамовых кислот, гидросиламидами  $\text{RC}(=\text{NH})\text{NHOH}$  или амидоксимами  $\text{RC}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$  протекает значительно медленнее по сравнению со скоростью реакции с соответствующими гидроксамовыми кислотами. Образующиеся при этом фосфорилированные амидоксимы являются стабильными и могут получаться в неводных растворах в присутствии алифатических аминов из аналогичных хлорпроизводных (диизопропилхлорфосфата или хлорангидрида изопропилового эфира метилфосфиновой кислоты) в виде кристаллических соединений.

Таким же способом хорошо выделяются фосфорилированные N-оксифенилкарбаматы, которые в противоположность гидросиламидам и амидоксимами быстро реагируют с заринем и ДПФ. Эти продукты замещения пригодны для идентификации галоидангидридов эфиров фосфорной кислоты,



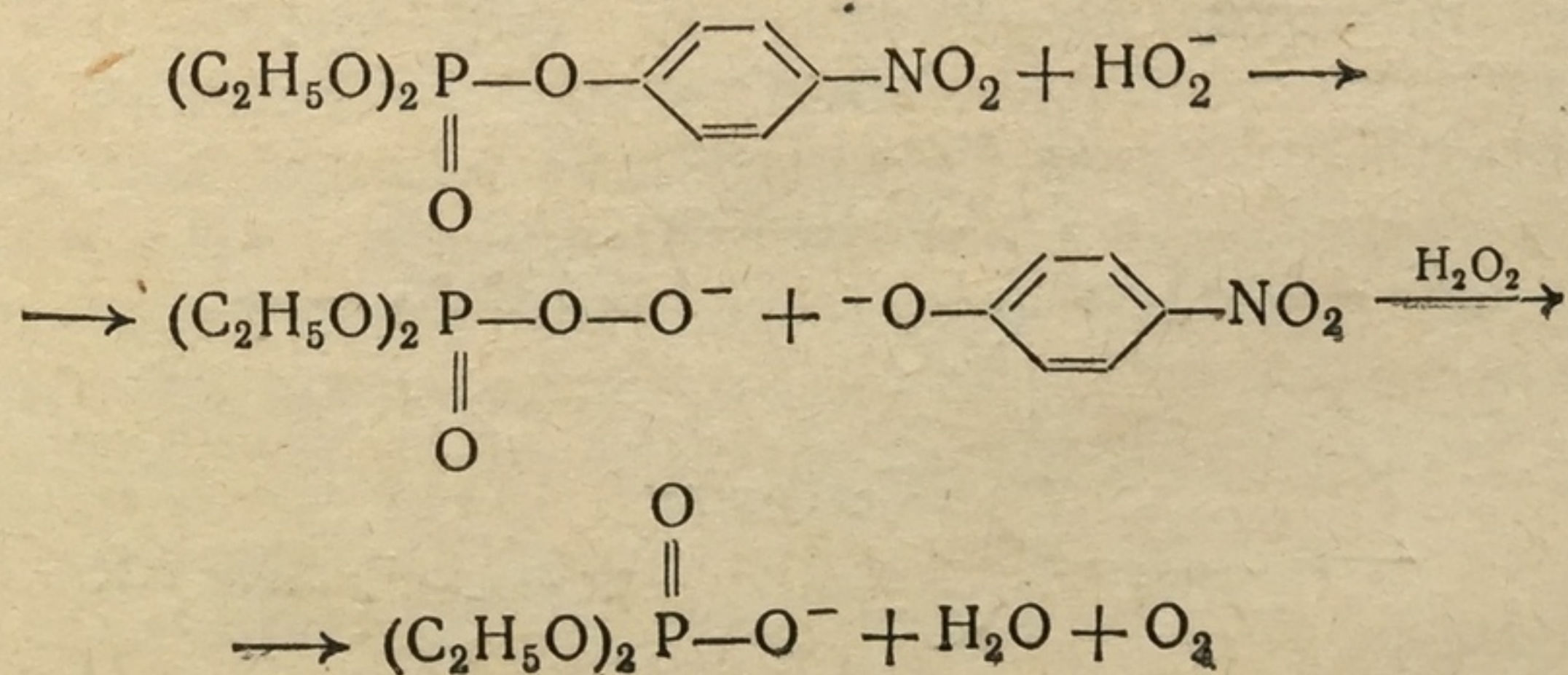
Необходимо остановиться на реакциях окисления эфиров фосфорной кислоты.

При окислении фторангидридов фосфорной кислоты перекисью водорода происходят следующие реакции (исследовано на примере зарина):



Следовательно, при таком окислении образуется изопропиловый эфир метилфосфиновой кислоты; выделяющийся при этом свободный кислород измеряется волюметрически, причем его количество находится в стехиометрическом отношении с применяемой перекисью водорода. К процессу окисления необходимо будет вернуться при рассмотрении реакции Шенемана, так как на этом процессе основывается в настоящее время важнейшая реакция определения большинства органических эфиров фосфорной кислоты.

Реакции диэтил-*n*-нитрофенилового эфира фосфорной кислоты (Е-600, параоксон) с перекисью водорода протекают в водных растворах аналогично реакциям зарина с перекисью водорода и также приводят к образованию промежуточного продукта — надкислоты:



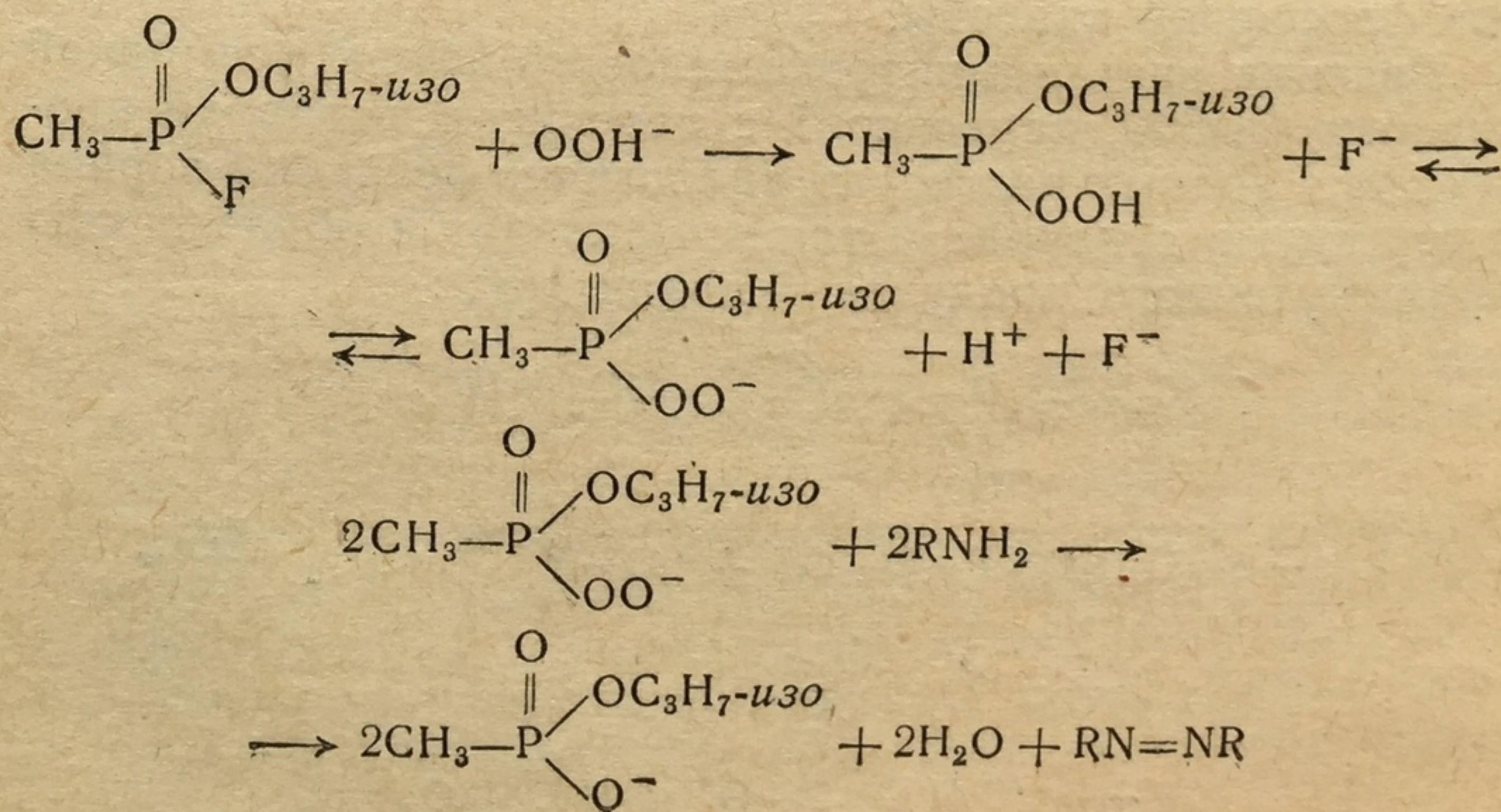


В заключение этого раздела о важнейших реакциях органических эфиров фосфорной кислоты следует назвать некоторые возможности их определения.

Для того чтобы идентифицировать органические эфиры фосфорной кислоты, можно исследуемое соединение разложить смесью азотной кислоты с перекисью водорода и как качественно, так и количественно определить образовавшийся фосфат по методу с молибденовой синью.

Неспецифичные методы целесообразно использовать для качественного определения фосфора в органических соединениях или при необходимости количественно определить уже известный органический эфир фосфорной кислоты.

В 1944 г. Шенеман нашел реакцию идентификации ранее полученных в Германии отравляющих веществ, известных под общим названием трилон. Эта реакция основана на увеличении скорости окисления главным образом ароматических аминов различными перекисными соединениями фосфорной кислоты. Для получения кислорода, необходимого для окисления, используется перекись водорода или подходящие перекисные соединения, такие, как перекись натрия или натрийпирофосфатпероксид. Как уже упоминалось, при этом предполагается образование в качестве промежуточного продукта надкислоты:



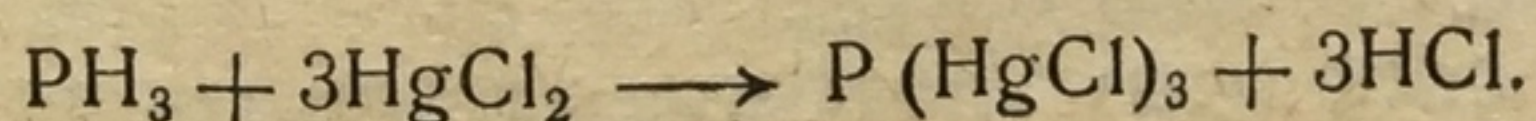


Реакция Шенемана применялась до настоящего времени в трех различных аналитических методах: колориметрическом, флуоресцентном и хемолюминесцентном. Способы отличаются различным устройством аппаратуры и природой применяемого амина. Так, в колориметрическом методе в соответствии с приведенным выше уравнением реакции в качестве первичного амина применяется *о*-дианизидин или бензидин. В флуоресцентном способе используется индол, который окислением через флуоресцирующий индоксил и белое индиго превращается в индиго. В хемолюминесцентном методе применяется люминал (гидразид 3-аминофталевой кислоты). Исследования реакции Шенемана еще продолжаются.

Е-600, а также Е-605 можно идентифицировать по методу Аверелла и Норриса. При щелочном разложении эфира фосфорной кислоты образуется *п*-нитрофенол, который затем восстанавливается до амина. При диазотировании *п*-аминофенола и сочетании его с *N*-(1-нафтил)этилендиамингидрохлоридом получается желтый краситель, концентрация которого может быть измерена обычными оптическими методами.

Определение ТЭПФ основывается на легкой гидролизваемости этого соединения. Поэтому можно диэтилфосфорную кислоту титровать растворами едкого натра.

Большое число органических эфиров фосфорной кислоты может определяться косвенным фотометрическим методом. В основе этого метода лежит способность очень многих органических эфиров фосфорной кислоты восстанавливаться литийалюминийгидридом до фосфористого водорода. По Гутцайту в атмосферу фосфористого водорода вводится бумажка, пропитанная хлористой или бромистой ртутью (II). Возникающая при этом черная окраска измеряется фотометрически. В соответствии с методом определения фосфористого водорода, опубликованным в 1944 г. Вейном с сотрудниками, образующийся при восстановлении литийалюминийгидридом фосфористый водород количественно определяется также при помощи хлористой ртути (II) согласно следующему уравнению:





Гораздо более чувствительный метод идентификации большинства высокотоксичных соединений фосфорной кислоты основан на определении степени ингибирования холинэстеразы. Дальнейший биологический метод определения зарина и подобных соединений основан на чувствительности некоторых рыб (например, *Lepomis cyanella*, *Carassius auratus* und *Pimephales promelas*) к следам этих токсичных веществ в воде. Такого рода чрезвычайно высокая чувствительность некоторых животных в отношении ядов не редкость. Так, например, фосген или дихлордиэтилсульфид также определяются тем же способом.

#### VI. К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ СИЛЬНОТОКСИЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ЭФИРОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

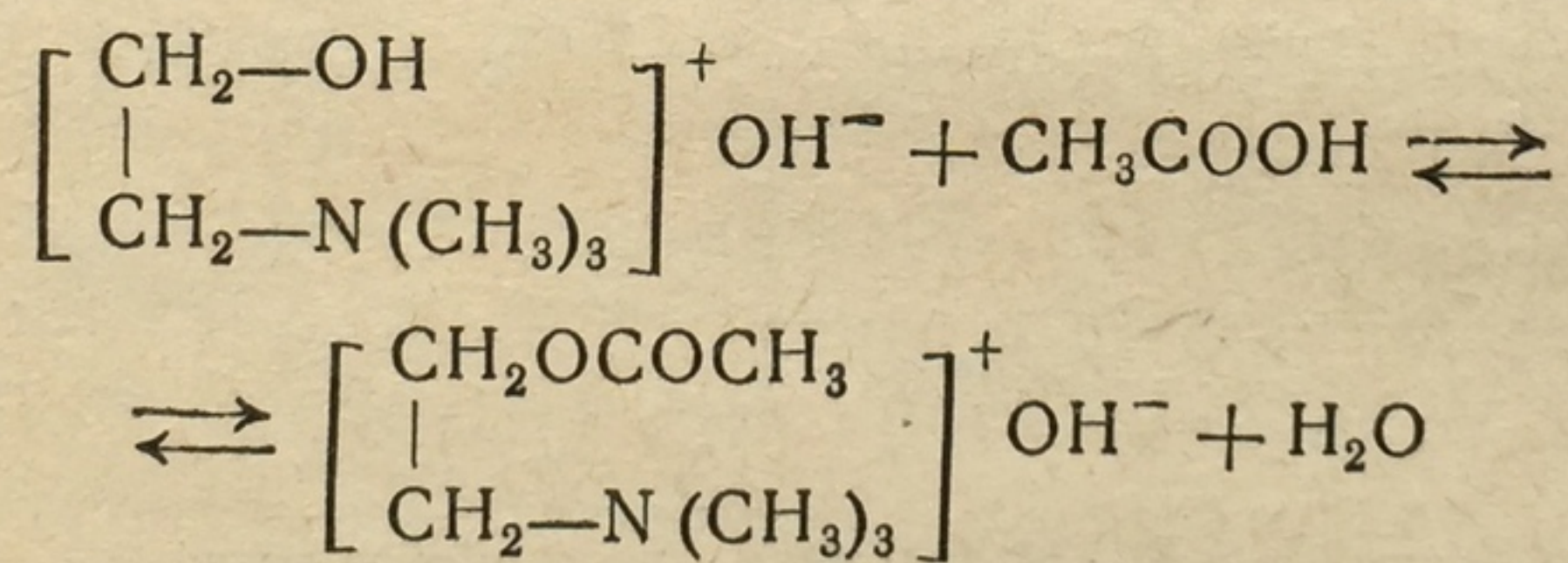
О фармакологии и токсикологии органических производных фосфорной кислоты в последние десять лет появилось много научных сообщений, обусловленных, с одной стороны, успехами, которые были достигнуты при использовании некоторых из этих соединений для защиты растений и борьбы с вредителями, и, с другой стороны, опубликованием и дальнейшей разработкой материалов военных исследовательских учреждений, сохранявшихся в тайне во время второй мировой войны. Кроме того, встречавшиеся в послевоенные годы промышленные отравления эфирами фосфорной кислоты, применявшимися для защиты растений и борьбы с вредителями, а также работы гражданских и военных организаций по созданию средств защиты на случай военного применения ОВ этого типа значительно продвинули исследовательские работы.

#### Действие органических эфиров фосфорной кислоты на организм

Принцип действия органических эфиров фосфорной кислоты известен в основных чертах уже с 1939 г. (Гросс, Вирт, Кюкенталь), но эти знания прежде не могли быть сообщены потому, что руководителями фа-



шистской армии такие исследования были объявлены государственной тайной. Характерной особенностью органических эфиров фосфорной кислоты является то, что они действуют как ферментные яды. Органическими эфирами фосфорной кислоты поражаются биокатализаторы, которые ответственны за течение многообразных жизненных процессов. Наиболее сильное действие органические эфиры фосфорной кислоты оказывают на фермент холинэстеразу, вследствие чего их причисляют к ингибиторам холинэстеразы. По новым научным данным это уже не точное определение, потому что и другие ферменты также блокируются органическими эфирами фосфорной кислоты, благодаря этому их скорее можно отнести к веществам, вызывающим общее отравление организма, чем рассматривать только как ингибиторы холинэстеразы. Первые указания о холинэстеразной блокаде под действием органических эфиров фосфорной кислоты были опубликованы в 1941 г. Блохом в Швейцарии. Поэтому необходимо вначале дать некоторые сведения о ферменте холинэстеразе \*. Функцией холинэстеразы является расщепление различных эфиров холина на аминоспирт (холин) и соответствующую кислоту. Для теплокровных организмов важнейшим эфиром холина является холиновый эфир уксусной кислоты, ацетилхолин



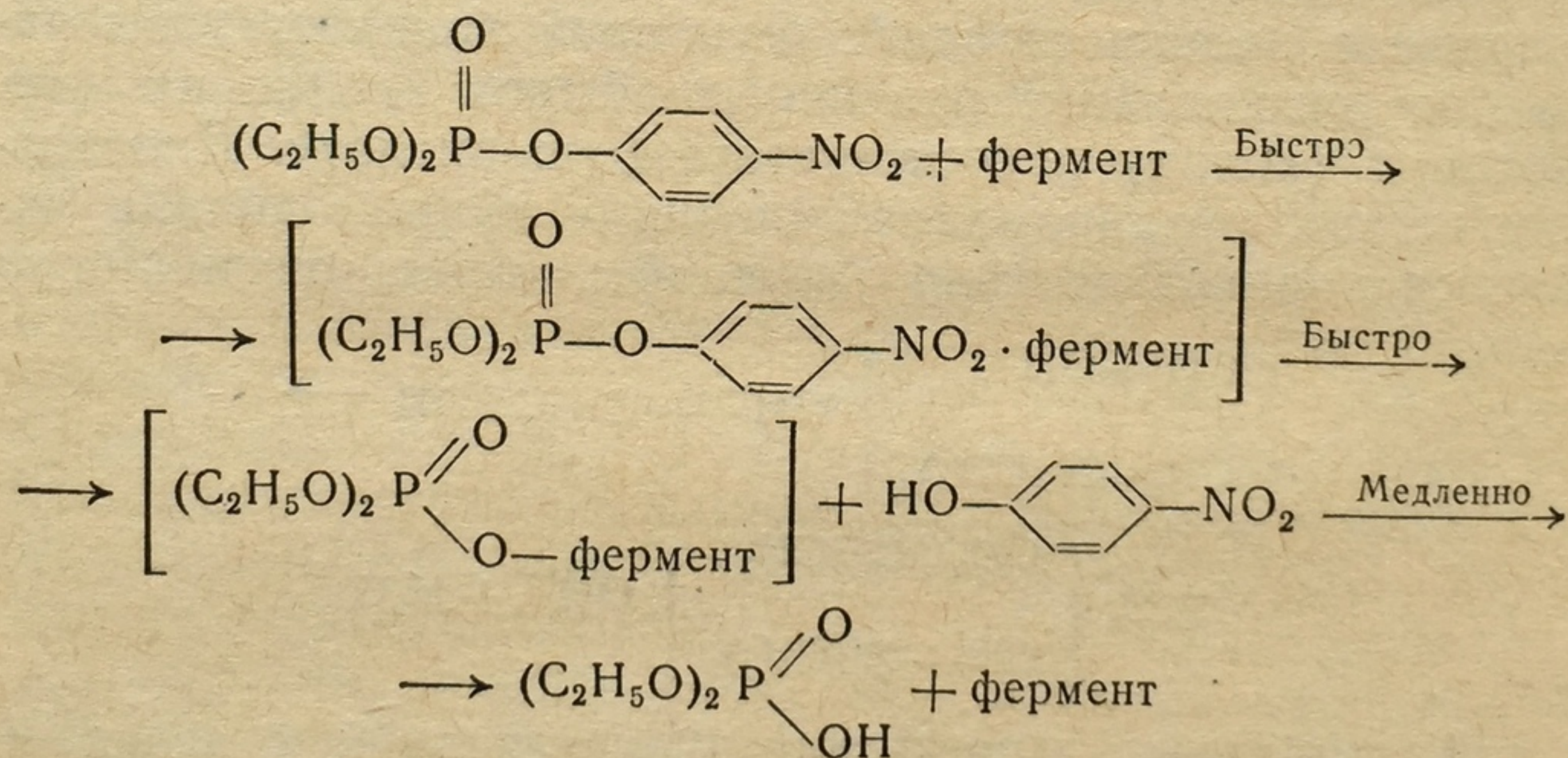
Ацетилхолин играет решающую роль при передаче импульса в нервной системе, так как только выделение и разрушение этого медиатора делает вообще возможным передачу раздражения в вегетативной нервной системе от одной ганглиозной клетки к другой. Эта

\* О различии между так называемой истинной холинэстеразой и псевдохолинэстеразой и различном действии таких холинэстераз в зависимости от того, из какого органа они были выделены, здесь не говорится, интересующимся рекомендуется обратиться к литературе по физиологии и биохимии.



передача осуществляется в так называемых нервных синапсах именно потому, что ацетилхолин выделяется в нервных окончаниях парасимпатической нервной системы при передаче импульсов к исполнительному органу.

Этот процесс регулируется ферментом холинэстеразой: тотчас после передачи импульса, т. е. после выполнения своей задачи, ацетилхолин расщепляется. Если воспрепятствовать действию фермента, то произойдет накопление ацетилхолина (прежде всего в нервных окончаниях) и тем самым увеличение продолжительности действия раздражения. Передача импульсов в целом блокируется, и возникают характерные для блокады симптомы, рассматриваемые ниже. Эта блокада обратима, если только вследствие действия слишком больших доз упомянутого ингибитора холинэстеразы не вызваны необратимые явления. Принципиально действие органических эфиров фосфорной кислоты на примере диэтил-*n*-нитрофенилфосфата (E-600) описано Виртом в виде следующей схемы:

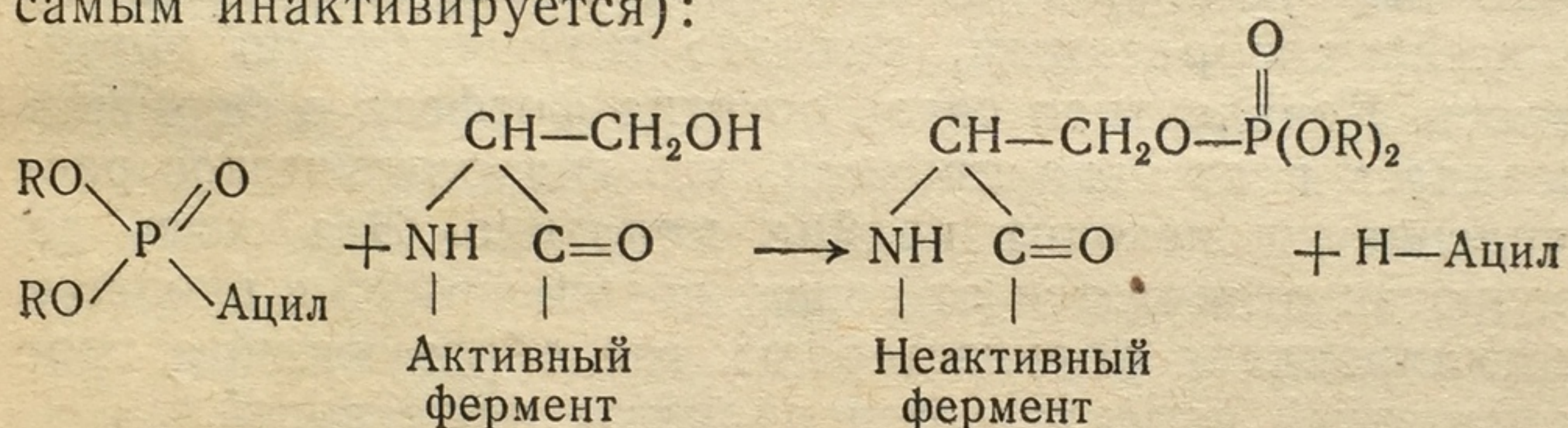


Согласно этому упрощенному объяснению, эфир фосфорной кислоты присоединяется в виде комплекса, затем происходит фосфорилирование фермента образующимся в качестве промежуточного продукта диэтилфосфатом и освобождение им *n*-нитрофенола (несомненно, свободный нитрофенол также в определенной степени токсичен). Фосфорилированный комплекс медленно разлагается с восстановлением фермента, например холин-



эстеразы. Первые указания о том, что ингибирование эстераз эфирами фосфорной кислоты основано на сродстве этих эфиров к определенным активным центрам таких ферментов, приведены Веббом и Марквортом (1948 г.).

По механизму реакции эфиров фосфорной кислоты с активным ферментом, предложенному Кильбаем, происходит не только присоединение эфира фосфорной кислоты к ферменту, но и взаимодействие гидроксильной группы последнего с эфиром таким образом, что ацильный остаток производного эфира фосфорной кислоты отщепляется в виде кислоты; в то же время фермент этерифицируется остатком фосфорной кислоты (и тем самым инактивируется):



Однако, по мнению Перкова, который известен как исследователь диалкилдихлорвинилфосфата, распределение заряда в органических соединениях фосфора имеет решающее значение для взаимодействия этих соединений с ферментами.

Ниже приводится объяснение механизма ингибирования холинэстеразы и ее реактивирования, основанное на обширных исследованиях, проведенных в последние годы Вильсоном, Нахманзоном с сотрудниками. Их данные нашли отражение при получении синтетических фармацевтических препаратов, которые по широте применения и эффективности действия превосходят в некотором отношении атропин \*.

Действие органических эфиров фосфорной кислоты сравнивали с действием уже известных ингибиторов холинэстеразы, например алкалоидов, простигмина или эзерина. При этом бросается в глаза кажущаяся необра-

\* Нахманзон дает краткое описание этих исследований в работе «Роль ацетилхолина в элементарных процессах нервного возбуждения» [17].



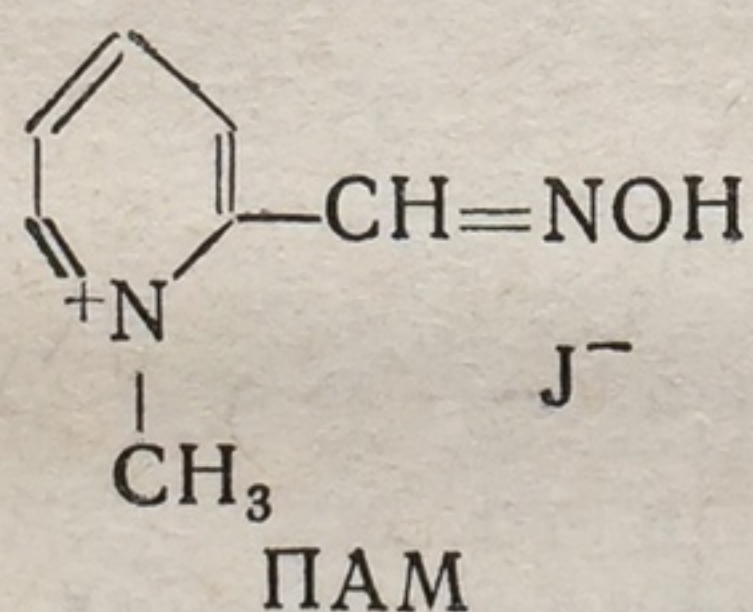
тимостью процессов при ингибировании холинэстеразы особенно органическими эфирами фосфорной кислоты, потому что ни разбавлением, ни диализом торможение не удалось устранить. Некоторые исследователи на основании этих фактов считали, что фермент разрушается или денатурируется. Вильсон не разделяет мнения о разложении фермента; он приходит к выводу на основе изучения поверхностного натяжения в системе фермент — субстрат — комплекс, что упомянутые эфиры фосфорной кислоты расщепляются ферментом. В нуклеофильной реакции замещения атом фосфора ковалентно связывается с нуклеофильной группой эстеразной части фермента. Вильсон смог это утверждение подтвердить опытами. Им установлено, что процесс ингибирования не является необратимым, как это первоначально принималось. Ковалентная связь остатка фосфата в ферменте оказалась настолько прочной, что гидролитическое расщепление происходит крайне медленно. Эта связь по прочности отличается от связи, возникающей в процессе ацетилирования холинэстеразы, где образующийся промежуточный продукт регенерируется даже водой.

Убежденный в правильности этого объяснения, Вильсон сделал далее вывод о том, что при таких обстоятельствах ингибирование можно устранить вытеснением фосфатной группы фермента. Прочная связь между электрофильной фосфатной группой и нуклеофильной частью фермента теоретически также должна бы была расщепляться сильно нуклеофильными соединениями. В настоящее время показано, что фермент, инактивированный эфирами фосфорной кислоты, реактивируется в незначительной степени даже при хранении в воде в течение нескольких недель. Если применяется соединение более нуклеофильное, чем вода, то реактивирование действительно ускоряется. В своих опытах Вильсон применял для ингибирования холинэстеразы ТЭПФ и показал, что гидроксилламин среди реактиваторов действует наиболее быстро. Следовательно, впервые была доказана принципиальная возможность реактивации фермента и тем самым открыта перспектива создания ряда совершенно новых веществ для борьбы с отравлением «нервными газами». Вильсон с сотрудниками провели последовательно



дальнейшие опыты и испытали многочисленные производные гидроксиламина. Их исследования основывались на том, что отрицательно заряженный участок фермента фиксирует на поверхности производные гидроксиламина, содержащие в молекуле четвертичный атом азота; при этом гидроксиламинная часть антидота оказывается в положении, из которого атака на фосфатную группу наиболее действенна.

Эта рабочая гипотеза оказалась действительно плодотворной. Путем введения четвертичного азота действие реактиваторов значительно повысилось, отсюда следует, что такого рода реактиваторы своими атомами азота присоединяются к тому же активному центру поверхности фермента, к которому присоединяется и физиологический субстрат ацетилхолин. Первым крупным успехом в ряду такого рода синтетических антидотов явился синтез йодметилата никотингидроксамовой кислоты, который может полностью реактивировать фермент, ингибированный ДПФ. Одним из наиболее действенных антидотов в этих опытах оказался N-йодметилат пиридил-2-альдоксима (ПАМ)



Это соединение в концентрации  $10^{-5}$  моль/л реактивирует *in vitro* в течение 1 мин 80% ингибированной тетраэтилпирофосфатом ацетилхолинэстеразы электрического угря.

Каким бы ни было перспективным открытие обратимости ферментной блокады, вызываемой ингибиторами холинэстеразы типа эфиров фосфорной кислоты, оправдались не все связанные с ним надежды на эффективную терапию интоксикаций. Реактивирующая способность ПАМ и родственных ему соединений в значительной степени зависит от структуры блокирующего фосфатного остатка, например ингибирование, вызванное ДПФ,



при помощи ПАМ нельзя ликвидировать в той степени, как это имеет место в случае применения ТЭПФ, а блокаду фермента, вызванную действием октаметилтетраамидопирофосфата (ОМПА), при помощи известных до сих пор веществ снять вообще невозможно. Непреодоленной трудностью при реактивировании соединениями типа ПАМ является еще не полностью объясненный факт снижения реактивируемости при увеличении длительности действия эфиров фосфорной кислоты, что может быть следствием трансфосфорилирования внутри фермента. Несомненно, работы коллектива Вильсона внесли значительный вклад в терапию поражений нервными ядами, и можно ожидать дальнейшего развития этой области исследования.

На основе приведенных здесь и других не обсуждавшихся результатов испытаний исследователи этой области пришли к убеждению, что ингибирование холинэстеразы органическими эфирами фосфорной кислоты представляет только часть комплексного действия органических эфиров фосфорной кислоты на теплокровные организмы. Очевидно, ряд ферментов участвует в процессах расщепления эфиров холина, но в данном случае наиболее важно ингибирование и реактивация холинэстеразы.

Как широко может распространяться действие высокотоксичных эфиров фосфорной кислоты на все ферментные системы, показал Олдридж с сотрудниками. Они доказали, что ДПФ, ТЭПФ, Е-600 наряду с ингибированием холинэстеразы в то же время тормозят действие других ферментов, расщепляющих эфиры холина, таких, как хемотрипсин, трипсин, эстераза печени и липаза молока. Однако в настоящее время известны такие сильные ингибиторы холинэстеразы из ряда органических эфиров фосфорной кислоты, как, например, О, О-диметил-S-(1, 2-дикарбэтоксипропил)дитиофосфат (мелатион) или 2-изопропил-4-метилпиримидил-6-диэтилтиофосфат (диазинон), которые не оставляют в теплокровных организмах каких-либо значительных последствий отравления.

Геркин и его сотрудники несколько лет назад сообщили об интересных, но до сих пор еще не полностью объясненных исследованиях, на основании которых смертельное действие минтакола могло быть устранено инсек-



тицидом гексахлорциклогексаном. Гексахлорциклогексан не следует рассматривать как реактиватор. Вероятно, он не оказывает непосредственного влияния на ацетилхолиновый обмен, но он все же действует через центральную нервную систему на нарушения, которые были вызваны уменьшением расщепления ацетилхолина и накоплением последнего в периферийной нервной системе.

Следует упомянуть, что процесс отравления у насекомых принципиально аналогичен отравлению теплокровных организмов. И здесь механизм передачи раздражений нарушается путем ингибирования ферментов; конечно, поражаемые эстеразы насекомых различаются между собой, а также структурно отличаются от эстераз теплокровных. В этой связи интересно отметить, что существуют сильные ингибиторы холинэстеразы для теплокровных организмов, которые не действуют на насекомых ни как контактный яд, ни при инъекции, ни при ингаляции. Сильнодействующие на человека и животных ингибиторы холинэстеразы физостигмин и простигмин, а также высокотоксичный ацетилхолин не вызывают у насекомых поражений. Специфичность действия на ферменты становится ясной на примере следующего факта: диизопропил-*n*-нитрофенилтиофосфат, будучи сильным ингибитором холинэстеразы мух, не ингибирует холинэстеразы пчел. Высоко оцененный в борьбе с различными вредителями, диэтил-*n*-нитрофенилтиофосфат (Е-605) почти не действует на картофельного жука.

Исследования действия органических эфиров фосфорной кислоты привели в последние годы к совершенно неожиданному направлению: было установлено, что некоторые высокотоксичные эфиры фосфорной кислоты в сублетальных дозах оказывают поразительный терапевтический эффект. Нельзя заканчивать главу о способе действия органических эфиров фосфорной кислоты, не обсудив кратко интересные возможности их применения.

Когда после второй мировой войны Германия и другие страны испытывали затруднения в получении алкалоидов и эзерина, необходимого для лечения глазных болезней, фабрики Байера в Леверкузене выпустили в продажу в качестве миотического и антиглаукомного



средства одно из органических производных эфиров фосфорной кислоты, которые были получены Шрадером при проведении секретных исследований во время войны. Речь идет о Е-600, диэтил-*n*-нитрофенилфосфате, который в фармацевтике имеет название минтакол. Англия и США выпустили в продажу после войны для тех же целей диизопропилфторфосфат (ДПФ) под названием фторпропил. Эти вещества, кроме названных целей, предлагали использовать для терапии послеоперационной паралитической непроходимости кишечника и при слабости родовой деятельности. Для клинического применения ДПФ менее подходит по сравнению с Е-600 и другими эфирами фосфорной кислоты, так как вследствие недостаточной устойчивости применяется только в масляном растворе. Некоторое время в качестве заменителя эзерина применялся для лечения заболеваний глаз тетраэтилпирофосфат, однако вследствие незначительной устойчивости к гидролизу он не нашел широкого применения. Необходимо было получение вещества, растворимого в воде, устойчивого и с такой же или более высокой эффективностью действия. Так, в практике очень быстро победил минтакол (минтакол в 300 раз гидролитически более устойчив, чем ТЭПФ). Первое фармакологическое испытание минтакола предпринял Гехт. Миотическое действие минтакола оказалось в 5—10 раз более сильным, чем действие эзерина. Он обладает местным действием на глаза, т. е. ни пероральное введение, ни инъекции не оказывают миотического действия. Кумулятивное действие на зрачок не наступает при многократном введении по каплям. По силе действия на глаза минтакол не превзойден ни одним из веществ, известных до сих пор в научной литературе.

Рассмотренным выше действием органических эфиров фосфорной кислоты еще не исчерпываются возможности их терапевтического применения. В 1957 г. Вандекар и сотрудники указали на то, что при инъекции животным сублетальных доз различных эфиров фосфорной кислоты можно обнаружить явное анестезирующее действие. Интересно, что при инъекции таких эфиров фосфорной кислоты, которые известны как ингибиторы холинэстеразы, типичные холинэргические симптомы по-



являются лишь после того, как у животных проходит анестезирующий эффект. Насколько эти недавно опубликованные результаты опытов над животными будут иметь значение для медицины, предвидеть еще нельзя.

Тот факт, что такие высокотоксичные соединения, как тетраэтилпирофосфат, диизопропилфторфосфат, диэтил-*n*-нитрофенилфосфат и другие, в достаточно малых дозах могут применяться как терапевтические средства, снова подтверждает слова Парацельса: «...Dosis sola facit venenum» \*.

### Симптоматология

#### ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭФИРОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ НА ОРГАНИЗМ

Симптомы отравления эфирами фосфорной кислоты аналогичны симптомам отравления мускарином, ядом мухоморов. В обоих случаях происходит сильное раздражение парасимпатической нервной системы; наряду с этим наблюдается чрезмерное слюноотделение, потливость, непроизвольное выделение мочи и кала, может наступить спазм кишечника и нарушение сознания, а при действии некоторых эфиров — сужение зрачка (миоз) и нарушение зрения. К этим симптомам, характерным для действия мускарина, присоединяются признаки отравления, аналогичные действию никотина, например судороги век и языка, а также тонические и клонические судороги. В большинстве случаев наблюдаются и признаки поражения центральной нервной системы: невыносимая головная боль, чувство страха, дрожание, нарушение речи, нарушение равновесия и отсутствие рефлексов. Имеется большое число публикаций о клинике и терапии отравлений эфирами фосфорной кислоты, в которых подробно описывается симптоматология. Первые указания в печати на симптомы действия фторангидридов эфиров фосфорной кислоты находятся в работе Ланге и Крюгера [18]:

\* «Только количество делает яд» (лат.).



«Интересным является сильное действие диалкилфторфосфата на человеческий организм. Пары этого соединения имеют приятный, сильно ароматичный запах. Однако уже после нескольких вдохов наступает сильный спазм гортани, связанный с удушьем. Затем наступает легкое помутнение сознания, расстройство зрения и светобоязнь. Только спустя много часов эти явления исчезают. Они, по-видимому, вызываются не кислыми продуктами разложения эфиров, а должны быть приписаны, очевидно, действию самого диалкилмонофторфосфата. Действие оказывают очень малые количества».

Симптомы отравления различными эфирами фосфорной кислоты не аналогичны, а отличаются в зависимости от механизма действия. Поэтому ниже подробно описаны наиболее характерные симптомы отравлений интересующими нас веществами в пределах вопросов, рассматриваемых в данной книге. Предварительно приводятся данные Штурма о наблюдавшихся симптомах отравления органическими эфирами фосфорной кислоты [19] (ср. [20]):

«Относительно действия органических соединений фосфора на организм человека следует сказать, что в данном случае на передний план выступает сильное действие на блуждающий нерв... Между прочим, сообщалось о таких явлениях, как отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, поносы, парестезии (чувство онемения и покалывания), гиперестезии (повышенная чувствительность), полиневриты, неполные параличи, отсутствие рефлексов, невралгии, боли в области большой берцовой кости, трофические нарушения, недержание мочи и кала, тонические и клонические судороги гладких и скелетных мышц, мышечная дистония, подергивания, спазм аккомодации, сужение зрачка, нарушения зрения и слуха, изменения в миокарде, брадикардия, бронхит, астматическое состояние, цианоз, отек легких, чувство стеснения в области сердца, явления неврастения, нарушения памяти, гипостенурия, усталость, бес-



сонница, головные боли, одышка, головокружение, чувство тревоги, понижение температуры, холодный пот, слюнотечение, нистагм, коллапс, увеличение печени, снижение потенции (libido), коматозное состояние и прочее. При вскрытии трупов умерших обнаруживается: гастроэнтерит или гастрит, атоническое расширение вен, гиперемия (прилив крови), расширение сосудов легких, трахеобронхит и бронхиолит (капиллярный бронхит), отек легких, краевая эмфизема, расширение сердца, гиперемия мозговых оболочек, мутное набухание почек, общий застой крови (пассивная гиперемия) с точечными кровоизлияниями в мозг, отек и повреждение клеток печени, токсическое поражение ретикуло-эндотелиальной системы».

#### ХАРАКТЕРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЭФИРОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ НА ОРГАНИЗМ

##### *Диизопропилфторфосфат*

ДПФ, как и большинство галоидэфиров фосфорной кислоты, при ингаляции или кожной резорбции может проникать в организм, не вызывая раздражения. ДПФ — типичный представитель ингибиторов холинэстеразы. Обширный литературный материал, который был опубликован по вопросам фармакологии и токсикологии ДПФ, позволяет сделать следующий вывод: ингаляция уже незначительных количеств ведет к спазму бронхов и к явлениям стеснения в груди (частично как следствие кардиоспазма); они ведут далее к непереносимой головной боли (преимущественно в области лба), миозу и светобоязни. Зрение значительно снижается, особенно в темноте \*.

Картина отравления аналогична картине отравления табуном. При воздействии больших доз к мускариноподобному действию присоединяется никотиноподобное

\* Сондерс сообщает о некоторых остаточных явлениях при повторении миоза в течение более 10 лет. Согласно этому, белые поверхности кажутся желтыми, и это, очевидно, вызвано изменениями структуры хрусталика в области оптической оси глаза.



действие, которое проявляется в фибриллярных подергиваниях мышц, а также в тонических и клонических судорогах. LD<sub>50</sub> для крыс перорально составляет около 1,4 мг/кг; при ингаляции LC<sub>50</sub> для мышей равна 0,44 мг/л и для крыс — 0,36 мг/л.

### Тетраэтилпирофосфат

Симптомы отравления ТЭПФ соответствуют тем, которые были описаны в общем введении о симптоматологии органических эфиров фосфорной кислоты. Опасность хронического отравления незначительна вследствие быстрого гидролитического разложения на нетоксичные продукты.

Токсичность ТЭПФ иллюстрируется следующими данными:

	LD <sub>50</sub> , мг/кг
Подкожно (мыши)	1,00
Внутрибрюшинно (мыши)	0,85
Внутрибрюшинно (крысы)	0,65
Перорально (крысы)	1,40
На кожу (крысы)	10,00

Смертельная однократная доза для человека при нанесении на кожу составляет 350—600 мг, при введении перорально — 100 мг, однако точных данных об этом не опубликовано.

### Диэтил-п-нитрофенилфосфат

Согласно Гехту и Вирту, Е-600 уже в концентрации 10<sup>-9</sup> мг/л ингибирует холинэстеразу сыворотки. Холинэстераза сыворотки крови лошади ингибируется Е-600 в 10 раз сильнее, чем физостигмином. Соединение действует на организм как при ингаляции, так и при нанесении на кожу. Это приводит к характерным для органических эфиров фосфорной кислоты явлениям отравления, причем особенно ясно выражено миотическое действие. Сужение зрачка наступает уже при концентрациях, которые не вызывают острых отравлений. Миоз связан со снижением внутриглазного давления, поэтому в глазную терапию, как уже сообщалось, вместо алкалоида эзе-

рина (фи  
минтакол.  
вления на  
головная  
дующей  
наблюдаю  
шенную б  
LD<sub>50</sub> Е-6  
1,2 мг/кг,  
для мыш  
для мыш

Табун  
них явлен  
низм не т  
тате резор  
наступаю  
стеснения  
деляемое  
0,1 мг/м<sup>3</sup>  
нием прот  
после об  
удаляется  
зрачка м  
сколько  
Если ко  
тяжелое  
стве, стр  
дыхания,  
язни. Вы  
хоспазма  
ной с ци  
кровяного  
ний, а та  
роги разл  
паралич и  
сколько м  
меры. По  
0,60 мг/кг  
15 к. л



рина (физостигмина) был введен Е-600 под названием минтакол. В качестве первоначальных симптомов отравления наряду с миотическими явлениями наблюдается головная боль, головокружение, боль в желудке с последующей рвотой и поносом. При тяжелых отравлениях наблюдают астматическую одышку, обильный пот, повышенную бронхиальную секрецию вплоть до отека легких.  $LD_{50}$  Е-600 для крыс внутрибрюшинно составляет 1,2 мг/кг, а перорально — 3,5 мг/кг (Меткаф).  $LD_{50}$  Е-600 для мышей, по Холмштедту, равна 0,6 мг/кг ( $LD_{50}$  Е-605 для мышей составляет 20 мг/кг).

### Диметиламидоэтилцианфосфат

Табун при действии на организм не вызывает внешних явлений раздражения. Он может проникать в организм не только путем ингаляции паров, но и в результате резорбции через кожу. Уже при ингаляции 0,2 мг/м<sup>3</sup> наступают, по данным Вуда, спазм бронхов, явления стеснения в груди, появляется обильное водянистое отделяемое из носа. Наступающее при концентрации 0,1 мг/м<sup>3</sup> сужение зрачка может служить предостережением против последующего действия яда. Когда человек после обнаружения этих первых симптомов немедленно удаляется из отравленной атмосферы, явление сужения зрачка может продолжаться, несмотря на это, еще несколько дней в том случае, если не применяется лечение. Если концентрация табуна равна 1 мг/м<sup>3</sup>, то наступает тяжелое отравление, которое проявляется в беспокойстве, страхе, долго продолжающихся явлениях стеснения дыхания, болями в области лба и болезненной светобоязни. Высокие концентрации приводят вследствие бронхоспазма к тяжелой одышке при вдохе и выдохе, связанной с цианозом, нарушению психики, рвоте, падению кровяного давления, замедлению сердечных сокращений, а также недержанию мочи и кала и поносу. Судороги различной силы затем переходят в курареподобный паралич и глубокую кому. Смерть наступает через несколько минут, если тотчас не принимаются лечебные меры. По данным Кильби,  $LD_{50}$  табуна составляет 0,60 мг/кг.



Если табун проникает в организм вследствие всасывания его через кожу, слизистые оболочки или конъюнктиву, то через 10 мин наблюдаются примерно такие же явления отравления.

Колломп описал симптомы, наблюдавшиеся при отравлении табуном \*.

«Спустя 10 мин после инъекции или после начала ингаляции обнаруживается беспокойство, которое сменяется эйфорией. К этому же времени начинается тошнота, а иногда и рвота. Преобладающими симптомами при этом являются параличи. Походка при этом неуверенная, отравленный покачивается из стороны в сторону, а затем падает. Конечности судорожно подергиваются. Наблюдается обильное выделение слюны. Дыхание все более затрудняется и замедляется. Смерть наступает через различное время (от 20 мин до 18 час) в состоянии глубокой комы в зависимости от дозы инъекции или ингаляции (в последнем случае наблюдают несколько следующих друг за другом аналогичных кризов)».

Имеющиеся в литературе цифровые данные о степени токсичности табуна отличаются между собой, что объясняется различием в проведении опытов или субъективными впечатлениями экспериментаторов или допрошенных после войны сотрудников, работавших в этой области.

Ниже приведены некоторые опубликованные Колломпом результаты опытов, полученные при действии табуна на животных. Если ввести подкожно собаке 2 мг табуна, то смерть наступает в течение 10—15 мин. Для морской свинки и кролика вполне достаточно 0,3—1 мг перегнанного табуна при той же аппликации. При вдыхании воздуха, содержащего пары табуна в концентрации 100 мг/м<sup>3</sup>, собака погибает через 18 мин. Если через кожу проникнет 50 мг/кг живого веса, то смерть почти всегда наступает уже через несколько минут. Конечно, резорбция табуна через кожу связана с самыми

\* Цитируется по переводу работы Колломпа «Трилоны» (Collo mp, Les Trilons).



незначительными повреждениями поверхности кожи. При введении животному 1 мл жидкого табуна перорально смерть наступает мгновенно.

В уже указанной работе, посвященной трилонам, Колломп сообщает о следующем опыте на людях:

«а) 10 добровольцев помещались в камеру с концентрацией табуна  $1 \text{ см}^3/5 \text{ м}^3$ , т. е. около  $0,22 \text{ г/м}^3$ .

Наблюдались следующие результаты:

- 1) 2 человека сразу почувствовали запах,
- 2) 6 человек тотчас почувствовали стеснение в груди,

3) после пребывания в камере в течение 30—60 мин у всех людей наблюдался легкий миоз.

б) Через 4 часа после этого первого опыта 10 добровольцев, из которых 7 уже участвовали в первом опыте, помещались в зараженную атмосферу, которая содержала табун в концентрации  $1 \text{ см}^3/\text{м}^3$  или  $1,09 \text{ г/м}^3$ .

Наблюдавшиеся результаты:

- 1) запах яда был ощутим,
- 2) у всех людей наблюдалось сужение зрачка, и два дня спустя после опыта они страдали от стеснения дыхания,

3) большинство страдало от сильной головной боли, которая объяснялась расстройством зрения,

4) 1%-ный раствор атропина ослаблял головную боль, но не оказывал облегчающего действия на продолжавшееся еще два дня сужение зрачка,

5) у 4 человек, участвовавших в опыте, на следующий день была рвота,

6) у людей, участвовавших в опыте, отмечалось нарушение бинокулярного зрения — им не удавалось видеть обоими глазами, например, конец сигареты (нарушение сходимости), а свет от зажженной спички причинял боль глазам».

К этим очень неполным опытным данным следует относиться с большой сдержанностью прежде всего в отношении фактически воздействующего количества яда.

Фармакологическое и токсикологическое испытание табуна на различных видах животных описано



Холмштедтом [21], и его работу, содержащую многочисленные данные, можно рекомендовать тем, кто обстоятельно изучает эти вопросы (см. литературу в конце книги).

*Фторангидрид изопропилового эфира метилфосфиновой кислоты*

Зарин обнаруживает приблизительно такие же физиологические свойства, как и табун, однако он в 3 раза токсичнее его и в 8 раз токсичнее вышеупомянутого продукта 113 — фторангидрида этилового эфира метилфосфиновой кислоты. Характерно, что при действии зарина сначала наблюдается слабый миоз. Скорость резорбции через неповрежденную кожу значительна.

Мешлин [2] сообщает о следующем случае отравления, который ему стал известен из санитарного отделения в Берне.

«Арахисовое масло, содержащее две капли зарина ( $2 \text{ мг/см}^3$ ), находилось в течение более 5 мин в контакте с кончиками пальцев. Испачканные пальцы погружали в ацетат натрия и промывали нейтральными мылами. Несмотря на это, через полчаса наступили следующие явления отравления: общее недомогание, вслед за тем сильное чувство жара, как после инъекции веществ, которые у пациента вызывают жар. Спустя полминуты наблюдалось внезапное выделение пота и тошнота. В течение часа отмечалось приблизительно десять таких кризов с короткими перерывами, сопровождающихся сухостью слизистой оболочки рта, как и при отравлениях атропином. Через 3 час периоды между кризами все увеличивались и, наконец, исчезли. После этого оставалось состояние физической и психической слабости с неестественными ознобами. Кровяное давление было слегка повышенным 150/90. В перерыве между кризами сужение зрачка сменялось его расширением. Уменьшение веса в течение нескольких дней составило 4 кг. Через несколько дней появился легкий понос. Через 3 недели медленно наступило улучшение. Давление крови стало нормаль-



ным. Истощение и состояние слабости прошло только через месяц. Количество проникшего в данном случае через кожу вещества ни в коем случае не превышает 0,1 мг. Кроме того, кожа не была повреждена. Однако, может быть, резорбция облегчалась применением масляного раствора».

Цифровые данные о действующих концентрациях яда, опубликованные в научной литературе, как и для табуна, требуют критического отношения. Колломп приводит в своей, уже много раз упоминавшейся работе полученные им от Шрадера данные о смертельных дозах зарина для следующих видов животных:

	мг/кг
Для мышей	0,28
Для собак	0,15—0,20
Для обезьян	0,20—0,30
Для кошек	0,15

#### *Фторангидрид пинаколинового эфира метилфосфиновой кислоты*

Зоман рассматривается в литературе как еще более токсичное вещество по сравнению с остальными трилонами, однако ни в одной из опубликованных работ не приведено никаких подробных научных данных. Так что в данной книге необходимо отказаться от обсуждения фармакологии и токсикологии этого соединения \*.

### **ОКАЗАНИЕ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕННЫХ СИЛЬНОТОКСИЧНЫМИ ЭФИРАМИ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ**

#### **Общие замечания**

Следует предполагать, что главная проблема лечения отравлений эфирами фосфорной кислоты заключается в

\* Физические свойства зомана: температура кипения 170°; температура плавления —80° (Степанов А. А., Попов В. Н., Химическое оружие и основы противохимической защиты, Воениздат, МО СССР, М., 1962, стр. 47). — Прим. перев.



сокращении периода времени между началом действия яда и началом применения обезвреживающих средств. При концентрациях яда, возможных в случае войны или катастрофы, спасение пораженных зависит прежде всего от времени, которое пройдет до начала принятия мер скорой помощи. Минуты при этом являются решающими для жизни.

Терапия отравлений эфирами фосфорной кислоты основывается уже много лет на применении атропина и аналогичных ему по действию производных. Уже во время второй мировой войны для тех, кто работал с токсичными эфирами фосфорной кислоты, был подготовлен атропин как противоядие в случае отравления (Вирт и Гехт). В последние годы из работ Вильсона стало известно о других новых синтетических фармацевтических средствах, которые в состоянии в известных случаях прервать блокаду холинэстеразы и привести к регенерации фермента. Однако эти вещества в настоящее время еще не испытываются, и до сих пор отсутствуют сообщения о результатах применения соединений, предложенных Вильсоном. Следовательно, пока нужно ограничиться только применением парасимпатических средств.

Несколько слов о профилактике и первой помощи, а также терапии отравлений токсичными эфирами фосфорной кислоты.

### Первая помощь и лечение

Так как существующие эфиры фосфорной кислоты как при ингаляции, так и при резорбции через кожу могут проникать в организм, то эффективная защита от этих токсичных веществ достигается только путем применения подходящей защитной маски, а также посредством прикрытия всей поверхности тела специальной защитной одеждой. В зависимости от токсичности и количества эфира фосфорной кислоты, а также в соответствии со способом применения будет подбираться необходимая защитная одежда. Для опытных работ в хорошо вентилируемых лабораториях достаточно носить резиновые перчатки и иметь наготове защитную маску. Напро-



тив, те, кому поручено получение таких ядов, подвергаются опасности даже при синтезе небольших количеств, например необходимых для исследования, в такой степени, что достаточная защита обеспечивается только одеванием защитной одежды и маски.

Для санитарного наблюдения за людьми, которые работают с холинэргическими веществами, можно и должно проводить текущий контроль активности холинэстеразы.

Как показали Мазур, Боданский и другие, профессиональные отравления можно предупредить, так как активность холинэстеразы, особенно псевдохолинэстеразы, сравнительно просто определяется. Можно измерить снижение активности холинэстеразы, прежде чем наступят первые симптомы отравления. Люди, которые подвергались действию холинэргических веществ после полного восстановления холинэстеразной активности, не должны работать еще в течение нескольких недель с холинэргическими веществами. Необходимо учитывать тот факт, что у людей, перенесших отравление эфирами фосфорной кислоты, на полное восстановление активности холинэстеразы в мозгу требуется около двух месяцев \*. Врачебная помощь при легких отравлениях эфирами фосфорной кислоты состоит сначала в том, что пораженный тотчас удаляется из отравленной атмосферы, его освобождают от содержащей токсичное вещество одежды и при кожном поражении кожа основательно промывается раствором аммиака или 1—2%-ным раствором едкого натра. Если поражены глаза, то их промывают 3%-ным раствором бикарбоната или вносят в каждый глаз две капли 1%-ного раствора гоматропина, содержащего 3% кокаина, и повторяют это тотчас после возобновления боли в глазах. При приеме малотоксичных эфиров фосфорной кислоты перорально — немедленное промывание желудка с большим количеством животного угля может дать успешный результат (Гехт).

\* Данные Гехта и Вирта. Однако при хроническом отравлении эфирами фосфорной кислоты кумуляция не происходит. Интересно, что в отдельных случаях развивается своего рода привыкание к действию эфиров фосфорной кислоты (например E-600), и симптомы отравления исчезают после продолжительного отдыха.



Если токсичные эфиры фосфорной кислоты рассматривать в перспективе как отравляющие вещества, то такая первая помощь, разумеется, почти бесполезна!

В этих случаях пораженным необходима инъекция атропина по возможности сразу же после действия такого рода ядов. Ни в коем случае нельзя давать атропин профилактически, потому что иначе характерные явления отравления будут замаскированы.

При легких отравлениях вводят 2 мг атропинсульфата в мышцу или подкожно и повторяют это ежедневно или еще чаще до появления ясных признаков атропинизации, после этого уменьшают дозу. Атропин вводится до тех пор, пока имеют место симптомы, аналогичные наблюдаемым при действии мускарина и никотина.

При тяжелых отравлениях необходима немедленная внутривенная инъекция от 2 до 3 мг атропина и повторение этой инъекции через несколько минут, так как действие атропина прекращается быстрее, чем действие яда. Не следует опасаться передозировки атропина, так как он вводится в этом случае по жизненным показателям. Даже по исчезновении симптомов со стороны сердца и легких в дальнейшем следует применять атропин внутрь, подкожно и внутримышечно. Это лечение в данном случае продолжается в течение длительного времени (Вуд).

Как сообщает Вирт, атропин действовал даже еще при ясно выраженном отеке легких. В настоящее время хороших результатов при отеке легких достигают введением ртутных диуретиков.

Мешлин дает следующие указания относительно лечения в тяжелых случаях отравления эфирами фосфорной кислоты [2].

«При резком цианозе: в случаях длительной тяжелой аноксемии (Вуд) необходимо соблюдать осторожность при применении атропина. Сначала следует ввести кислород, вещества, стимулирующие сердечную деятельность, ларгактил, люминал\*, сомнифен\*\* против судорог и только затем

\* В ГДР — фенилбарбитал.

\*\* В ГДР — дормалон.



давать атропин. Иначе усиленная работа сердца при аноксемии после инъекции атропина приведет к смерти от трепетания желудочков сердца.

При остановке дыхания: при угрозе остановки дыхания применяют кислород, лобелин (10 мг внутримышечно) и симпатол \* (60 мг внутривенно).

По Юнгу, отек головного мозга связан с освобождением гистамина, так что рекомендуется применять гистаминолитические средства. При возможной остановке дыхания необходима интубация (введение трубки в гортань при ее сужении) и искусственное дыхание (эндотрахеально). Андерсену и Ерзильду удалось спасти тяжело отравленного паратионом только при помощи такого лечения. Возможно применение железного легкого или респиратора (искусственное дыхание).

При судорогах: лучше всего фенотиазин, т. е. ларгактил (Дальбом) (25—50 мг внутримышечно), возможно ежедневно 100—200 мг. Далее можно попробовать сомнифен, нарконумал, люминал и т. д. внутривенно, дозу в каждом тяжелом случае приспосабливать индивидуально. Например, 1—2 мл нарконумала каждые 15—30 мин. Применения больших доз избегать, так как барбитураты и эти яды оказывают синергетически подавляющее влияние на дыхание. После благоприятных результатов Хеймана, Шпидлера и Вильгельми с парпанитом (Гейджи) при экспериментальных отравлениях паратионом можно было бы испытать также спазмолики, одновременно действующие аналогично атропину и папаверину.

Дозирование: максимальная ежедневная доза перорально 3—6 раз по 0,05 г. Начинать медленно, средство можно вводить в виде клизмы или подкожно (2 мл 2%-ного раствора = 0,04 г). Вускопан оказался также очень подходящим в опытах на животных (Дейхман).

---

\* В ГДР — пентетрин.



Изоляция от легочной инфекции: ежедневно 900 000 ед. пенициллина и 1 г стрептомицина внутримышечно в первые дни.

Отек легких: гипертон, внутривенное вливание глюкозы, например 60 мл 40%-ного раствора, далее кровопускание 300—400 мл.

Французские авторы (Штейм) ссылаются на благоприятный эффект ртутных мочегонных при отеке легких. Инъекция 1—2 мл тиомерина.

Необходим контроль резервной щелочности и при снижении рН сыворотки — вливание раствора лактата натрия плюс 20 мл 20%-ного раствора глюконата кальция. Контроль уровня содержания калия в сыворотке».

Холмштедт на основе своих обширных опытов над животными с табуном приходит к выводу, что разумным лечением при отравлении табуном является искусственное дыхание с небольшим избыточным давлением и введение атропина в больших дозах.

Вирт также указывает на то, что назначение соответствующих средств одновременно поддерживает кровообращение. Опыты, проведенные в Швейцарии, показали, что комбинации из атропина с симпатолом оказывают благоприятный терапевтический эффект. Командование немецкой фашистской армии в качестве фармакологического средства против отравления табуном имело соединение, названное В-S-раствором. Этот раствор должен был содержать 3 мг атропина и 60 мг симпатолола в 1 мл; точные данные об этом отсутствуют \*. По информации автора в санитарном снаряжении складов ОВ, где хранился табун, для оказания врачебной помощи отравленным табуном имелся раствор равных частей атропина и эфедрина (1-фенилметиламинопропанол-1), предназначенный для инъекций.

По сообщению швейцарского журнала «Протар» каждый американский солдат имеет в своем комплекте защитного снаряжения автоматический шприц для инъекций.

\* По данным Колломпа, в качестве В-S-раствора применяется хлоргидрат 1,2-ди-(диметиламино)-2'-бензоилбутана.



екции себе атропина в случае поражения нервными газами.

Таким образом, несмотря на то что механизм действия атропина еще до конца не выяснен, все же он имеет наиболее важное значение для лечения отравлений эфирами фосфорной кислоты. Следует принять во внимание, что атропин представляет собой парасимпатиколитическое средство, следовательно, этот алкалоид является антагонистом не данного органического эфира фосфорной кислоты, а ацетилхолина. Атропин не разрушает ацетилхолина и не подавляет его образования в области нервных окончаний, а препятствует его действию на эффекторные клетки. Итак, атропин служит противоядием ацетилхолину, а не эфирам фосфорной кислоты.

В заключение приводятся интересные результаты опытов над животными о совместном действии атропина

Таблица 5

**Защитные действия ПАМ в комбинации с атропином против минтакола и ДПФ <sup>а)</sup>**

№ п/п	Количество, мг/кг			Число подопытных животных	Число выживших животных
	атропина	ПАМ	минтакола <sup>б)</sup>		
1	10	0	3,5 (5)	5	0
2	0	90	7,0 (10)	5	2
3	10	90	7,0 (10)	10	10
4	10	50	10,0 (15)	20	20
5	5	0	20 (5)	10	0
6	0	90	20 (5)	9	2
7	5	90	20 (5)	10	10
8	10	90	40 (10)	24	13
9	10	50	75 (19)	10	4

<sup>а)</sup> Атропин вводился за 30 мин до действия ОВ, а ПАМ 1—2 мин спустя после действия минтакола или ДПФ; в опытах № 4 и № 9 ПАМ вводился за 5 мин до действия ОВ.

<sup>б)</sup> В скобках указана LD<sub>50</sub> (мг/кг) для ДПФ.



и ПАМ, которые были опубликованы Кевитцем [22] в 1957 г.

Данные, полученные Кевитцем при действии комбинаций атропина и ПАМ, приведены в табл. 5.

Кевитц на основании этих и других опытов, проведенных совместно с Вильсоном, пришел к выводу, что ПАМ не обладает атропиноподобным действием, что в результате его действия не устраняется отравление ацетилхолином, но восстанавливается активность фермента.

Следовательно, можно говорить о причинном лечении, потому что нарушенные биохимические процессы приходят в норму.

иссл  
СШ  
рам  
необ  
прос  
вите  
вае  
ному  
досу  
О  
гии и  
Из  
лизац  
нарк  
чем э  
в раз  
для л  
нец, в  
научн  
помощ  
чение  
деленн  
перспек  
ких вещ  
экспери  
человека  
эффекти  
пр \* Р



## Г Л А В А 4

### ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА ПСИХОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ \*

В связи с тем, что психогенные вещества в планах исследования и развития химии отравляющих веществ США приобрели такое значение, которое выходит за рамки их использования для лечебных целей, возникает необходимость более подробно осветить некоторые вопросы химии и действие на организм основных представителей этого вида веществ. Такая необходимость вызывается еще и тем, что литературные сведения по данному вопросу разбросаны в специальных журналах, мало доступных широкому кругу читателей.

Одной из первых задач является выбор терминологии и обзор этих веществ хотя бы в самом общем виде.

Из истории известно, что даже самые древние цивилизации использовали химические вещества (алкоголь, наркотики) для воздействия на психику человека, причем это воздействие играло всегда значительную роль в различных мероприятиях, религиозных церемониях, для лечебных целей, совершения преступлений и, наконец, в целях самоубийства. Но воздействие на основе научных методов на психические функции человека при помощи химических средств стало возможно лишь в течение двух последних десятилетий, и это открыло определенные, в медицинском отношении обнадеживающие, перспективы. Примером этому является применение таких веществ для лечения душевнобольных, а также для экспериментального исследования нервной деятельности человека и животных, проводимого с целью изыскания эффективных лечебных средств.

---

\* Глава 4 «Отравляющие вещества психогенного действия» прислана автором специально для русского издания книги.

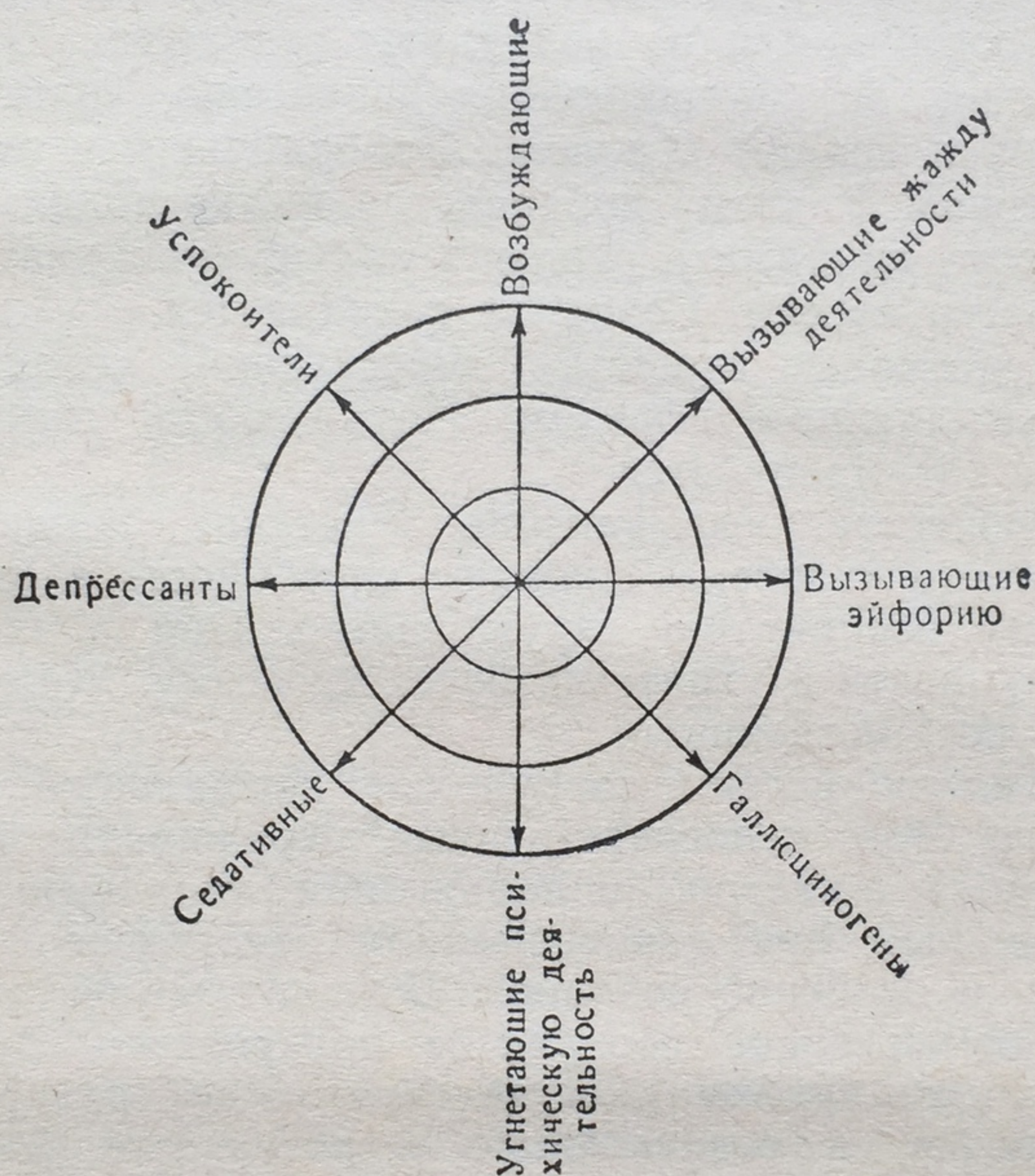


Если даже не принимать во внимание возможность использования таких соединений в военных целях, то достаточно вреда уже сделано новыми психогенными препаратами, которыми спекулируют в большинстве капиталистических стран дельцы в медицинских халатах. «Пилюли счастья» («Happy pills») стали предметом крупного бизнеса в руках так называемых «врачей» и промышленников-фармацевтов, несмотря на вред, связанный с наркотическим действием новых медикаментов. Для их сбыта широко используется реклама, обещающая клиентам обеспечение «внутреннего покоя», «блаженства», «компенсации» и тому подобного состояния. В колоссальном потоке медикаментов, выброшенных сегодня на рынок, с трудом ориентируется и врач, и фармаколог, и химик. Произвольная классификация и названия веществ, как-то: атарактические, транквилизирующие, антифобические, нейролептические, нейроплегические, френопрактические и другие, не достигают цели, так как в зависимости от интенсивности воздействия и дозировки каждое из них может быть причислено почти к любой из этих групп.

В клинике все эти психогенные вещества подразделяются в зависимости от воздействия на нервную систему по морфологическому принципу, т. е. как психофармакологические вещества или френотропические медикаменты. Химики и токсикологи, которые интересуются этими веществами с точки зрения не их терапевтических возможностей, а применения их в качестве ОВ или защиты от них, называют эту отрасль «психохимией», а вещества «психоядами». Во всяком случае, психогенными отравляющими веществами можно назвать те вещества, воздействие которых на нервную систему, кроме нарушения двигательной функции, вызывает различные психические расстройства вплоть до буйного помешательства. Правда, при такой общей формулировке и тетраэтилсвинец можно считать психоядом. В более узком смысле в настоящее время под термином «психогенные отравляющие вещества» понимают такие химические соединения, которые у нормальных людей вызывают уже заметные нарушения психической деятельности, так называемые «модельные психозы», без заметных первич-



ных изменений организма в целом. Одно из наиболее распространенных свойств большинства таких ядов — возникновение зрительных и слуховых галлюцинаций, в связи с чем их нередко называют «галлюциногенами».



Р и с. 1. Основные направления психического воздействия.

Прежде чем обсуждать вопросы химии и фармакологии важнейших представителей галлюциногенов и других психогенных веществ, необходимо кратко остановиться на характеристике их психогенной активности для лучшего понимания как основ их классификации, так и их фармакологических антидотов.

На схеме (рис. 1), предложенной Фризевинкелем и Штахом, показаны основные направления влияния таких веществ на психику. Необходимо сделать следующие пояснения:



а) Успокоители вызывают состояние равнодушия до полного безразличия, апатии. При этом возможны частичное выключение сознания и утрата нравственного контроля. В начальной стадии наступает некоторое ограничение сознания. Вещества этой группы не вызывают сонного состояния и не подавляют сознания.

б) Вещества, вызывающие депрессию, притупляют ощущения и делают человека безразличным к внешним воздействиям. К этому добавляется малая подвижность; способность принимать решения сильно понижается или исключается совсем. Сознание сохраняется.

в) Седативные вещества, действующие успокаивающим, усыпляющим образом. Подвижность снижается, сознание затуманивается.

г) Вещества, вызывающие угнетение психической деятельности человека, снижают способность к сосредоточенному восприятию окружающего. Они приводят к несдержанности и утрате интереса ко всему. Жесты становятся неестественными.

д) Галлюциногены затрудняют нормальную интуицию. При этом непосредственные переживания крайне обостряются, а настроение пораженного становится очень возбужденным при одновременном заторможении восприятия, и особенно сознания. В ряде случаев утрачивается осмысленное восприятие конкретного. За действительность принимаются явления, не контролируемые ощущениями, а возникающие в результате действия отравляющих веществ на нервную систему. Сознание пораженного может быть частично или полностью подавлено.

е) Вещества, вызывающие эйфорию, способствуют возникновению совершенно ни на чем не основанного чувства счастья и состояния веселья. Это может оказывать влияние на поступки, речь, жесты, импульсы и волю.

ж) Возбуждающие вещества вызывают жажду деятельности, обычно не присущую данному индивидууму. При этом наблюдается стремительность движений, вне связи с окружающей обстановкой. Эта предприимчивость неустойчива и бесцельна, а поэтому в большинстве случаев бесплодна.



з) Вещества, возбуждающие психическую деятельность человека, увеличивают возможную нагрузку и улучшают реакцию на определенные раздражители.

Рубичек и Срнек ссылаются на высказывание Фондрачека, сделанное им уже 20 лет назад в обзорном докладе и в монографии «Фармакология духа», где он говорит о возможности вмешиваться в сферу чувств и восприятий. Нетрудно представить, какие возможности открываются в настоящее время тому, кто захочет использовать современную психохимию в преступных целях. Известно, что потенциальные враги социалистического мира не побоятся пробудить разрушающие силы, скрытые в водородных бомбах, не остановятся перед распространением эпидемий, применением смертоносных отравляющих веществ, а также вероломным использованием психогенных веществ (медикаментов), которые можно назвать диверсионными ядами.

После ознакомления с основными путями воздействия на организм психогенных веществ можно перейти к изучению взаимосвязи (по Фризевинкелю и Штаху) характера их действия на организм со структурой соединений, изменяемой путем введения различных функциональных групп (см. схему на рис. 2).

На рис. 2 снаружи внешнего круга расположены природные вещества. Во внутреннем (малом) круге располагаются химически однородные группы веществ, основное действие которых непостоянно, так как оно зависит как от дозы, так и от восприимчивости того или иного организма. Промежуточное положение занимают вещества, психогенное действие которых связано с их химическим строением.

В данном сообщении не представляется возможным подробно описать все классы соединений, указанные на рис. 2, и поэтому необходимо ограничиться только уже упомянутыми психогенными отравляющими веществами. Вещества, которые имеют преимущественно фармацевтический характер, не обсуждаются. Однако следует указать на то, что Фризевинкель и Штах создали схему, чрезвычайно удобную для клинических врачей, так как в ней указаны и антидоты и границы индикации отдельных



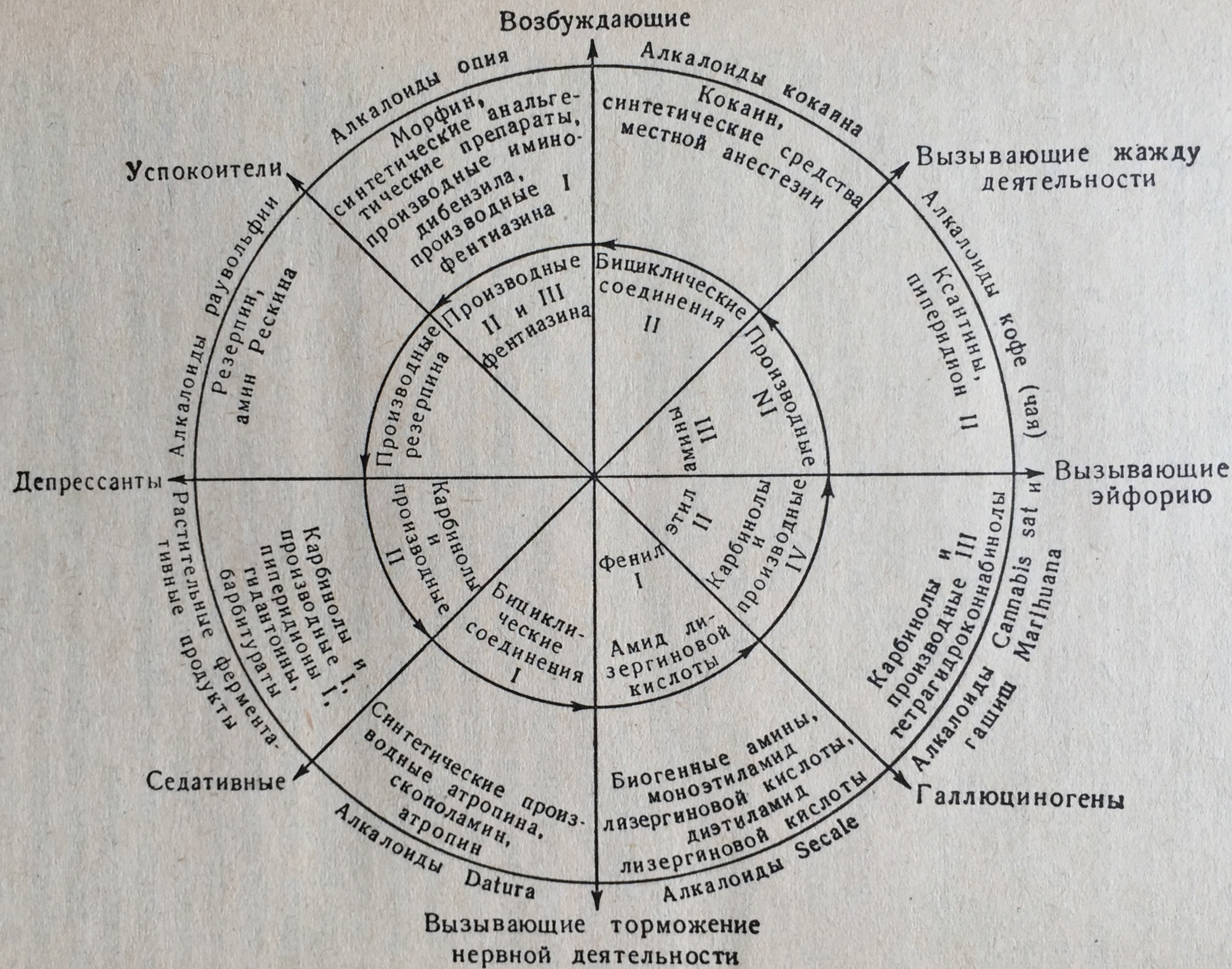


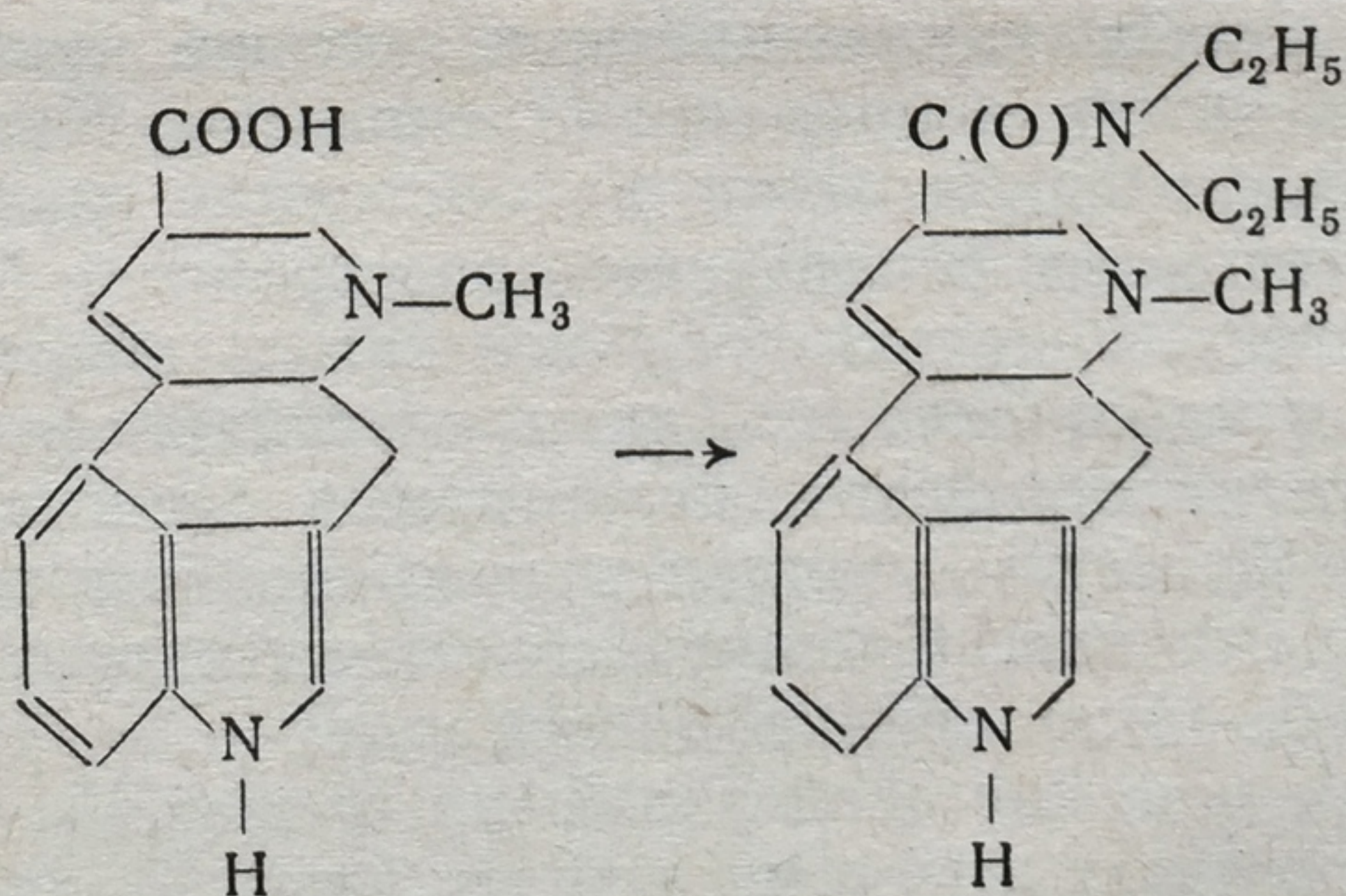
Рис. 2. Зависимость действия отравляющих веществ на организм от характера функциональной группы:



психопатологических проявлений, что позволяет ориентироваться в этой области.

Схема наглядно показывает, какое количество групп соединений имеют одинаковое или близкое по своему характеру биологическое действие и каков удельный вес каждой группы в общем комплексе психоактивных веществ; наряду с производными индола, фентиазинами, карбаматами, ксантинами и соединениями бензгидрола находятся и фенилэтиламины, и барбитураты, и производные азотного аналога иприта (производные NI). Так как связь между химическим строением вещества и его психофармакологическим действием известна лишь в редких, единичных случаях, то классификация веществ должна быть произведена вначале хотя бы по принципу фармакологического воздействия. Попытка более подробного описания важнейших представителей таких веществ приводится ниже.

К наиболее интересным представителям психогенных отравляющих веществ принадлежит диэтиламид *d*-лизергиновой кислоты (ДЭЛК), который в 1954 г. был синтезирован Вудвордом с сотрудниками. Однако в настоящее время амид кислоты получают в промышленных масштабах методом амидирования лизергиновой кислоты, тогда как последняя добывается из алкалоида спорыньи



ДЭЛК — кристаллическое вещество, плавящееся при 83° с разложением. В виде виннокислой соли вещество растворимо в воде (т. пл. тартрата ДЭЛК близка к 198—



200°). Психическое действие ДЭЛК было открыто уже в 1943 г. Гофманом и Штолем в исследовательской лаборатории Сандоса в Базеле. Фармакология ДЭЛК была детально изучена Ротлином. При пероральном введении 0,5—1 мг/кг вещества является для человека уже действующей дозой. Многочисленными опытами на людях установлено, что это вещество уже в количестве 20—50 мг при пищевой или дыхательной аппликации вызывает характерные симптомы отравления. Трудно себе представить, что практически невесомые количества приводят к такому же эффекту, что и действие мескалина, но доза последнего при этом должна быть в десятки тысяч раз большей; надо сказать, что до открытия ДЭЛК мескалин считался одним из наиболее сильных наркотиков. Правда, по сравнению с действующей дозой смертельная доза очень велика. Внутривенная доза LD<sub>50</sub> для кролика равна 0,3 мг/кг, для крысы — 16,5 мг/кг, а для мыши — 46 мг/кг. Симптомами отравления являются расширение зрачка, ощущение подъема волос, рвота, слюнотечение, повышенная рефлексорная активность, атаксия, парез; смерть наступает от остановки дыхания. Однако с точки зрения практического применения важнее его галлюциногенное действие, которое вызывается указанными микроколичествами. Это действие проявляется в расстройстве восприятий, эйфории, в зрительных и слуховых галлюцинациях, потере чувства собственной личности и временной депрессии. Картина такого психоза очень похожа на состояние шизофрении. Продолжительность психического расстройства 5—12 час. Кумулятивного действия, так же как и последующего безумия, не наблюдается. Как и классическое безумие, психические расстройства, являющиеся следствием действия ДЭЛК, можно подавить применением резерпина или хлорпромазина. Специфическим антидотом служит «Френкел» [ $\alpha$ -(4-пиперидил) бензгидрол].

Психотоксические свойства были проверены у целого ряда производных лизергиновой кислоты. Однако более активных соединений, чем ДЭЛК, найдено не было. Среди активных производных представляет интерес этиламид *d*-лизергиновой кислоты (ЭЛК), который также способен вызывать состояния, близкие к шизофрении,



но при меньшем расстройстве сознания и большем подавлении воли. Дозы для этого вещества на порядок выше, чем для ДЭЛК. Доза морфолида *d*-лизергиновой кислоты при том же эффекте психического возбуждения на 30% выше по сравнению с ДЭЛК. Подобным же образом действуют и циклоалкиламида лизергиновой кислоты. Галлюциногеном является и мескалин (3,4,5-триметоксифенилэтиламин), который был известен индейским племенам Южной Америки в течение многих столетий. Это вещество было синтезировано Шпетем в 1919 г., после чего стало легко доступным. Мескалин может быть получен из триметилового эфира галлового альдегида и нитрометана с последующим восстановлением полученного триметокси- $\omega$ -нитростирола. Мескалин представляет собой маслянистую жидкость, которая в очень чистом состоянии кристаллизуется при 35—36° и имеет температуру кипения, равную 180°. Его соли (сульфат, хлоргидрат) легко кристаллизуются. При приеме внутрь около 100 мг мескалина наблюдается картина психического расстройства, аналогичная шизофрении; как и при действии ДЭЛК, его действие начинается с нарушения деятельности вегетативной нервной системы.

Родственным в химическом отношении мескалину является 3,4,5-триметоксифениламинопропан (ТМА) — триметоксипроизводное бензедрина. Подобно мескалину он вызывает несколько меньшее психическое расстройство продолжительностью примерно около 7 час. При этом наряду с галлюцинациями возникает еще и расстройство цветного видения (утрата длинноволновой части спектра) — цианопсия. Амед с сотрудниками два года назад открыли ряд аминоспиртов, которые обладают свойством вызывать тремор, но по интенсивности воздействия значительно уступают треморину, о свойствах которого будет сказано ниже.

Одним из психогенных отравляющих веществ, родственных ДЭЛК по строению (наличие индольного кольца), является *N,N'*-диметилтриптамин (ДМТ). Это вещество относится к ярко выраженным галлюциногенам. Его применение приводит к быстро наступающему состоянию веселья, которое сменяется приступами ужаса. Действующая доза достаточно велика и составляет



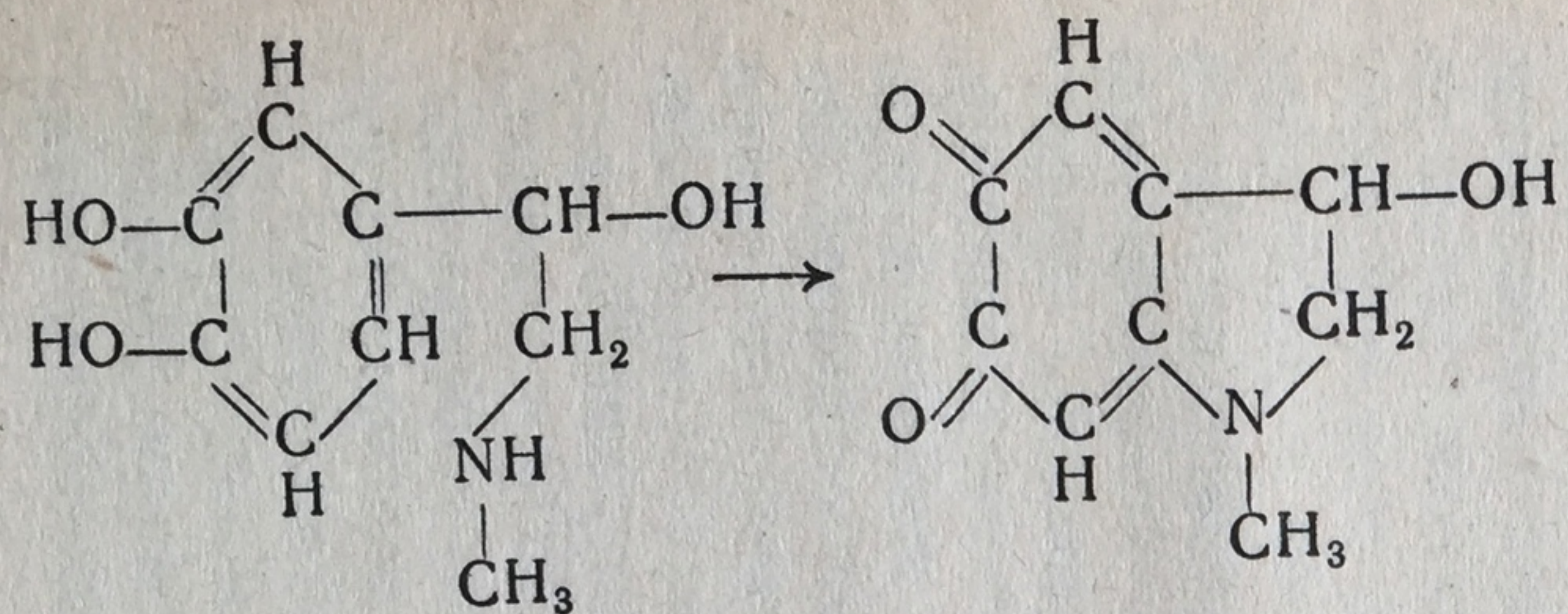
около 70 мг для нормального человека. В качестве галлюциногена может быть назван и псилоцибин, являющийся производным эфира индолфосфорной кислоты и представляющий интерес как промежуточное соединение между органическими эфирами фосфорной кислоты, обычно являющимися нервными ядами, и соединениями, содержащими индольное ядро. Действие его на человека аналогично действию мескалина и при приеме внутрь в количествах, равных 4—8 мг (перорально), проявляется лишь через 3—4 часа.

До рассмотрения биохимического механизма действия этой группы психоядов необходимо сравнить между собой химические структуры некоторых биогенных аминов (см. стр. 247).

Данные об аналогии в структуре рассматриваемого вещества и структуре ДЭЛК или сведения о физиологическом и химическом механизмах его воздействия позволяют как химику, так и медику предсказать характер действия этого вещества. В настоящее время еще невозможно дать полного объяснения психических заболеваний, но в последние годы уже положено начало толкованию их биохимического механизма.

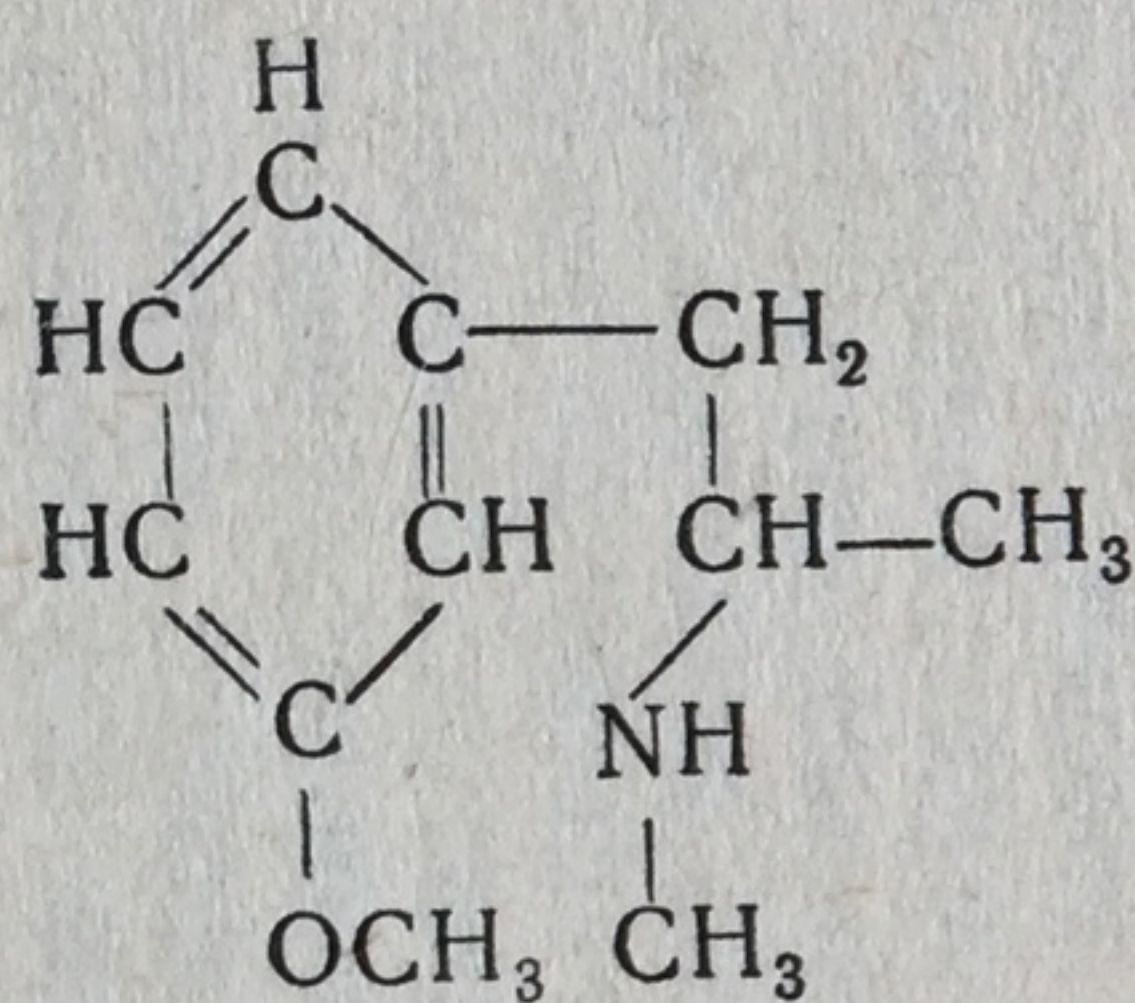
Что касается действия ДЭЛК, то здесь можно с уверенностью сказать о чрезвычайной антагонистической чувствительности к серотонину (5-окситриптамину). Предполагается, что неизвестный пока акцептор образует прочное соединение с ДЭЛК вследствие его «подобия» серотонину с вытеснением последнего, при этом функция серотонина по передаче нервных импульсов в центральной нервной системе перестает выполняться. Одновременно ДЭЛК затормаживает деятельность фермента аминоксидазы и, следовательно, расщепление серотонина. Накапливание серотонина в центральной нервной системе приводит к нарушениям психической деятельности, что было обнаружено при изучении обычной шизофрении, не вызванной действием ДЭЛК. Так как количество серотонина снижается при приеме резерпина, то последний, как и хлорпромазин, является антидотом при действии ДЭЛК. С другой стороны, резерпин действует и на адреналин, который может превращаться в галлюциногенный адренохрон. Так замыкается круг



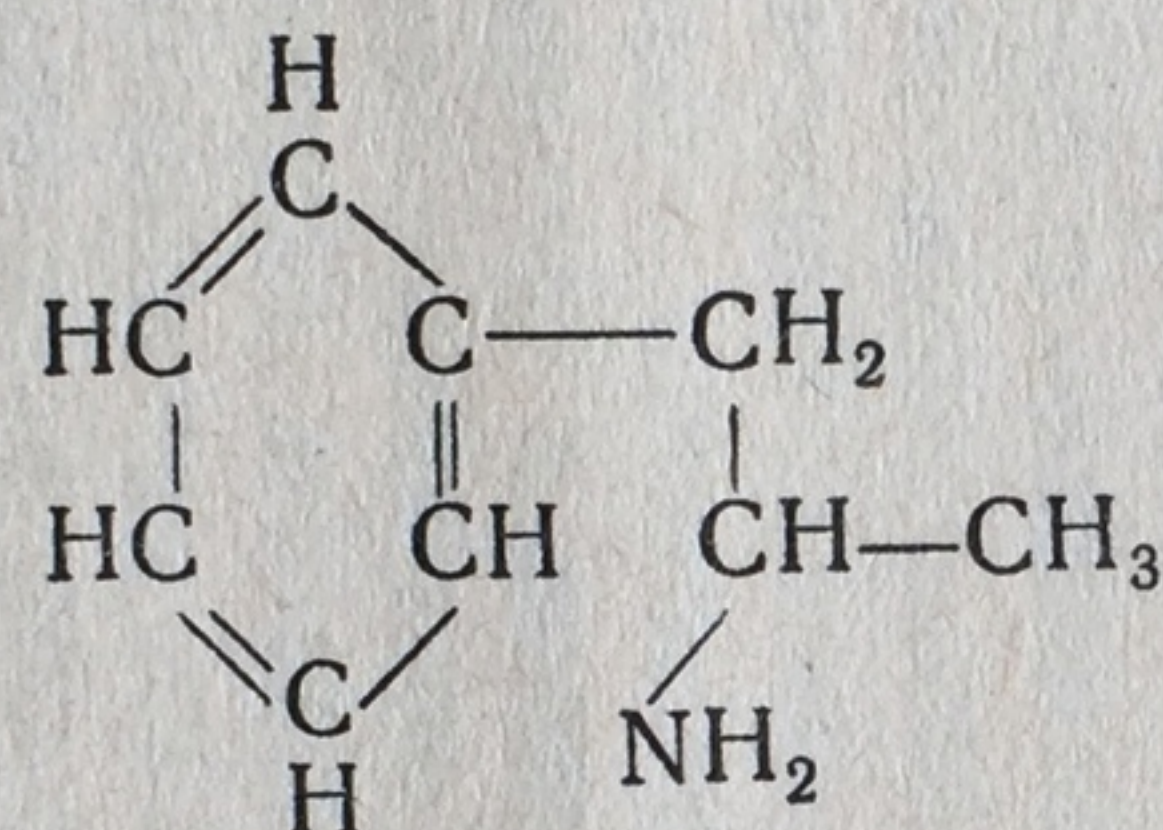


Адреналин

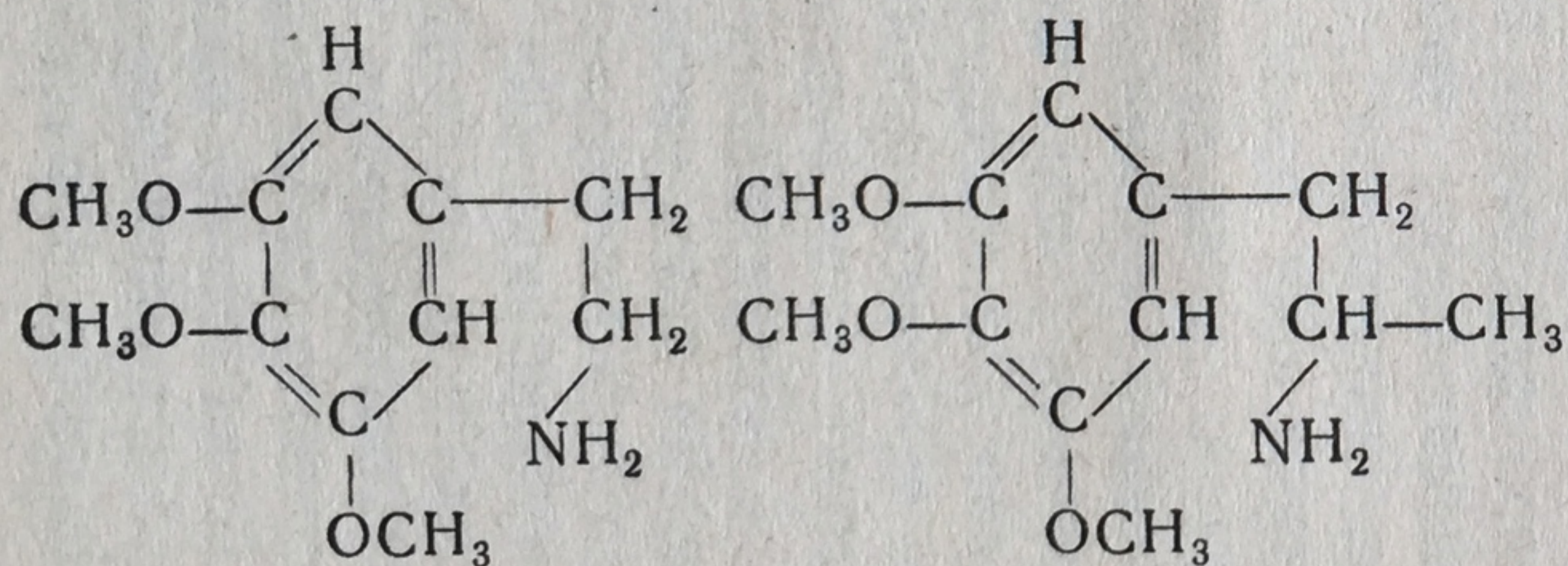
Адренохром



Первитин

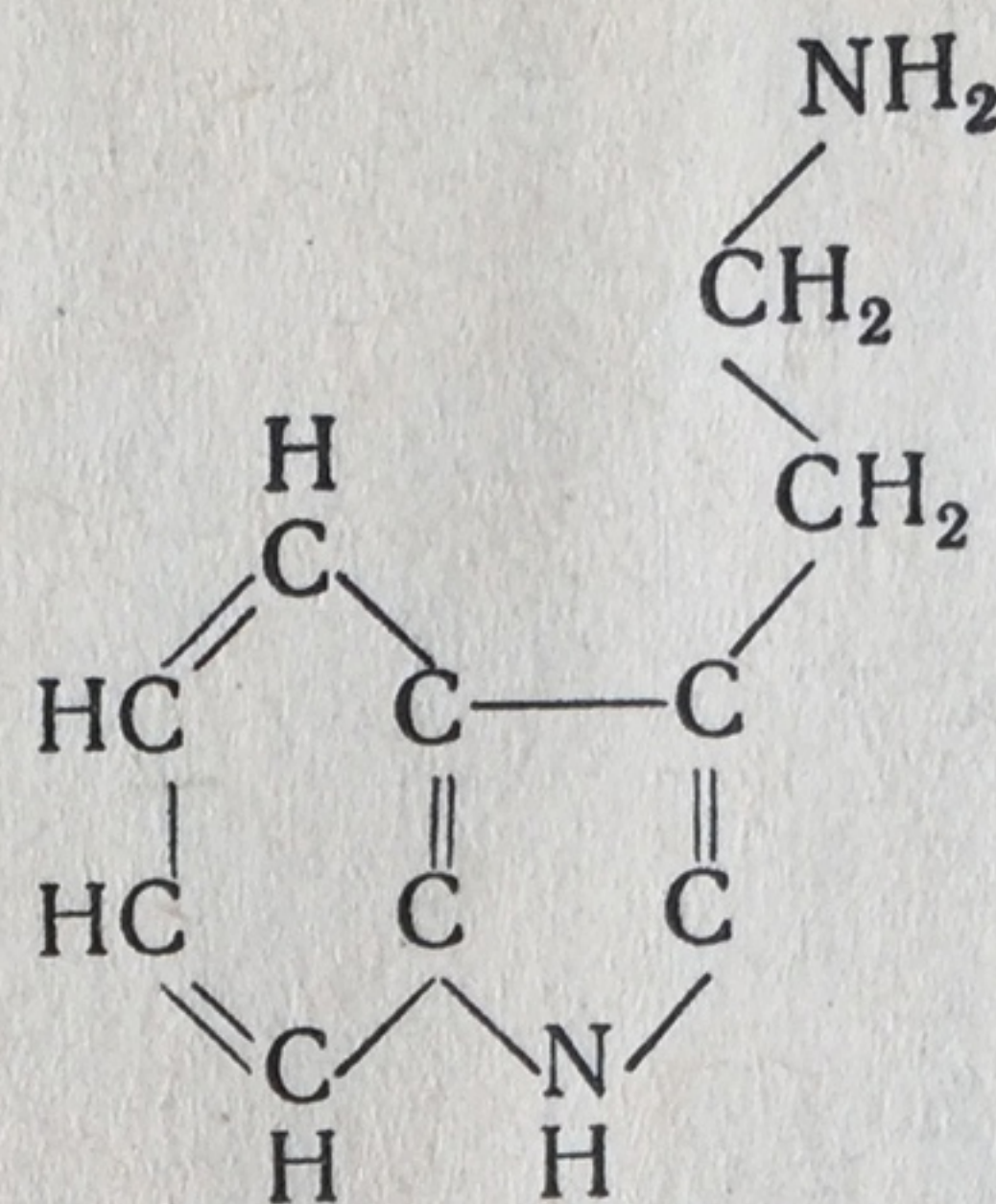


Бензедрин

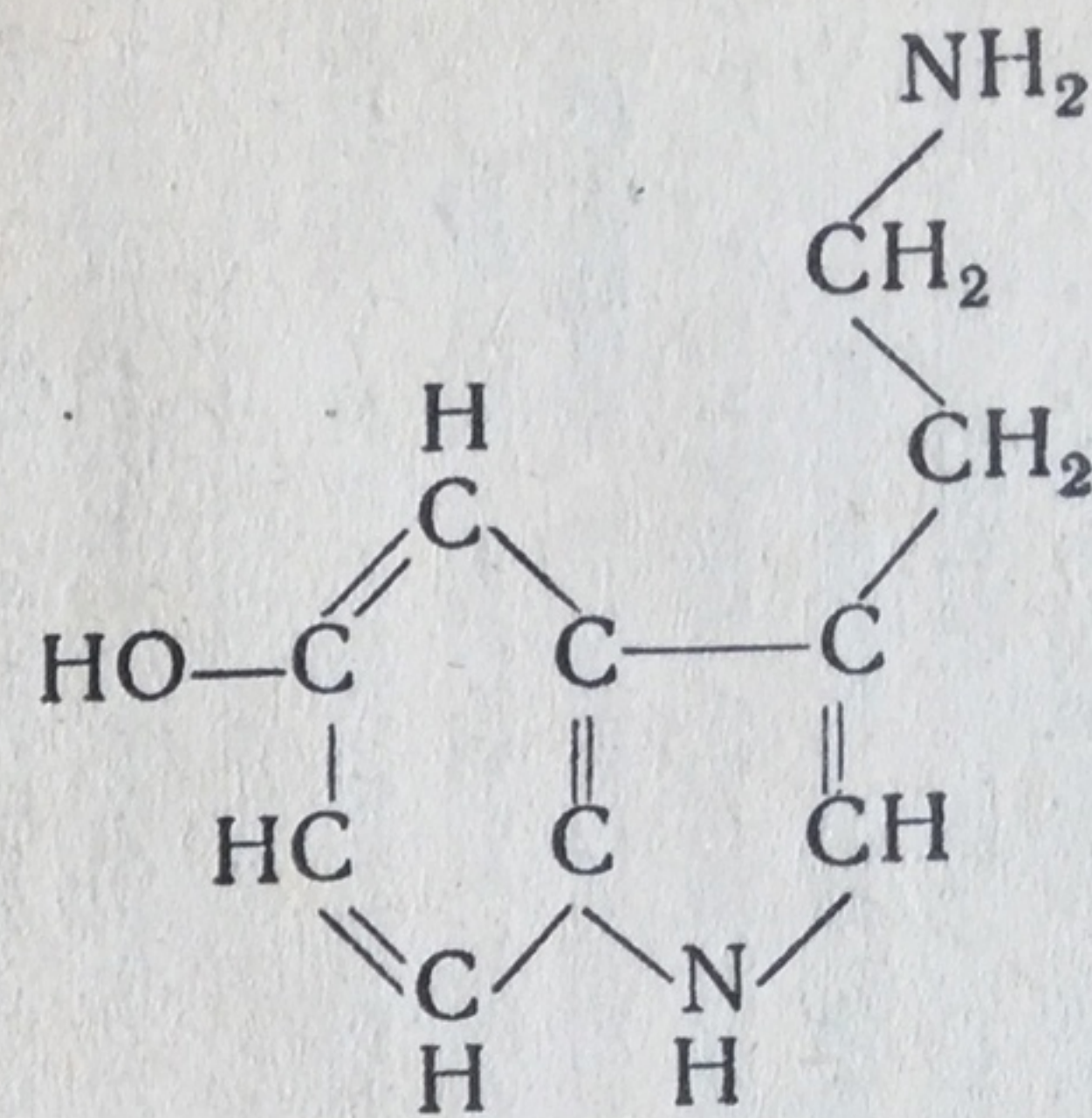


Мескалин

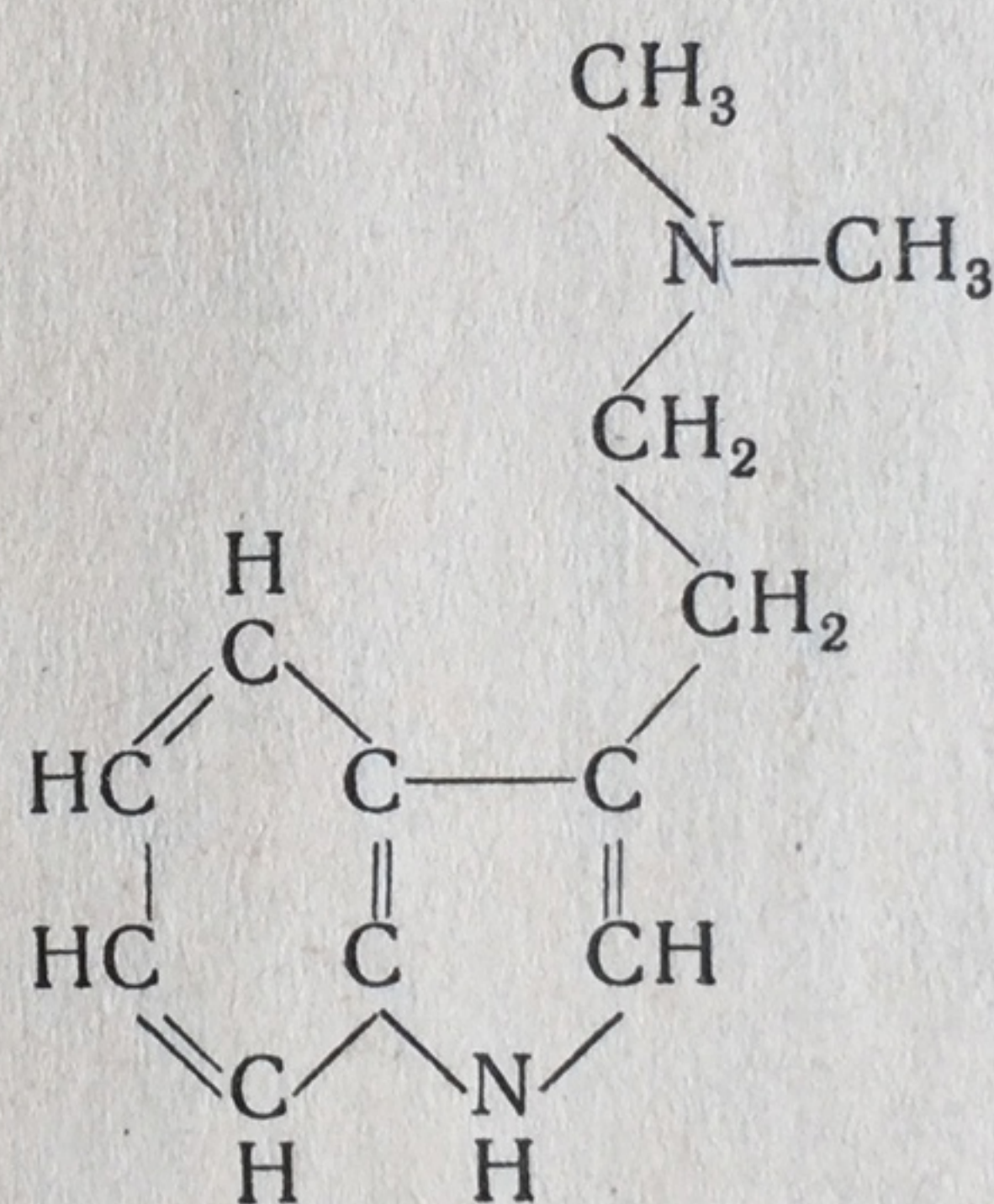
TMA



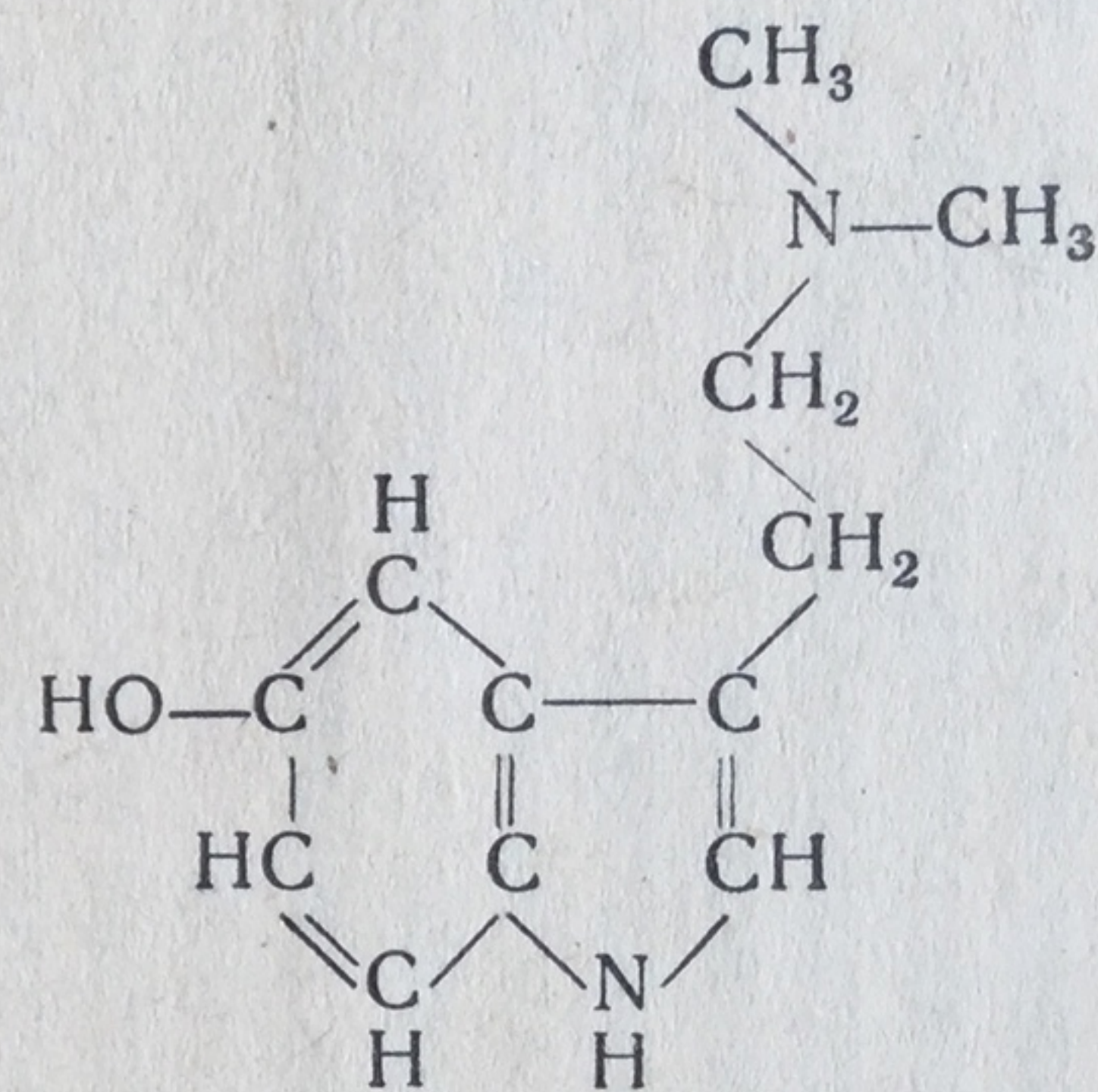
Триптамин



Серотонин



IMT



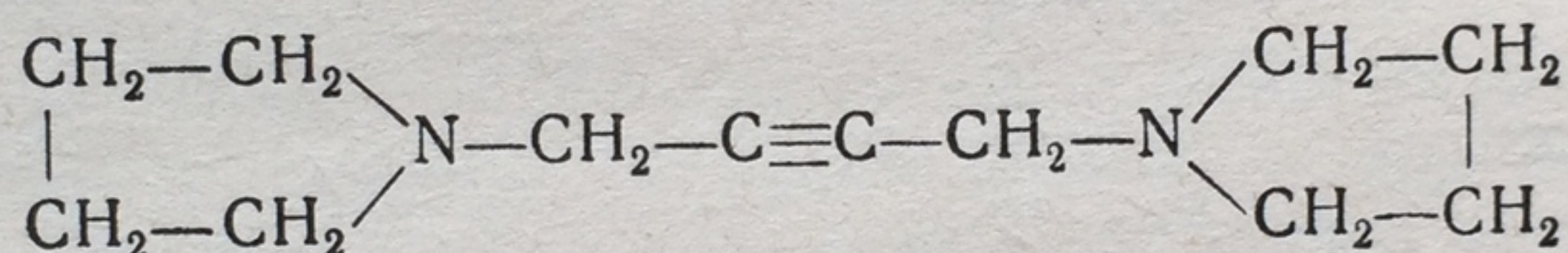
Буфотенин



этих, пока еще очень примитивных, представлений о химических причинах воздействия психических ядов.

Вышеописанные соединения не имеют никакой связи с теми психическими отравляющими веществами, которые по данным ФРГ находятся в арсенале армии США. Газы, вызывающие чувство ужаса, называют в западной литературе газами страха, что ни по названию, ни по существу не отвечает правильным представлениям об этих веществах.

Особый интерес представляет треморин, являющийся 1,4-дипирролидин-2-бутином. Это соединение было открыто в 1956 г. Эферетом в процессе широкого изучения веществ, вызывающих тремор; оно было выбрано из числа 10 000 исследованных соединений, имеет следующее химическое строение:



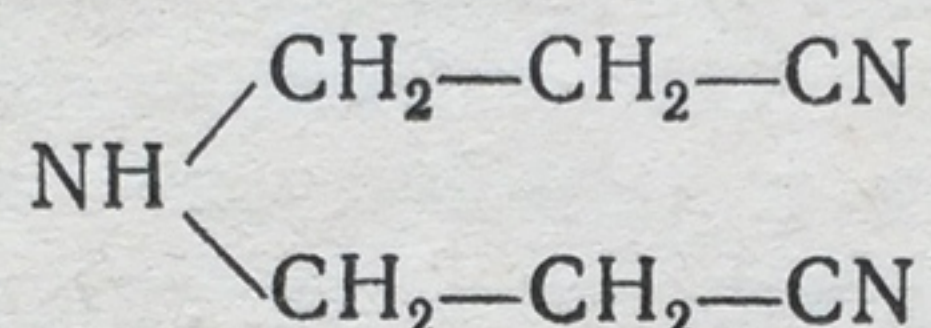
и является чрезвычайно специфичным в отношении своего действия. По сравнению с другими веществами, вызывающими тремор (например, гармином, гармалином, никотином), оно имеет совсем другое строение. Аппликация 5—10 мг треморина вызывает у животных тремор, слюнотечение, миоз и легкие судороги. Место действия треморина в организме надо искать в подкорковой (subcortical) области. Периферические эффекты говорят о воздействии на парасимпатическую систему. Эти эффекты одинаковы для всех видов животных и по картине поражения, особенно обезьян, напоминают болезнь Паркинсона у людей. При действии треморина явления повторяются и могут продолжаться 24 час и более. Действие смертельных доз ( $\text{LD}_{50}$  подкожно 65 мг/кг и внутрибрюшинно 3—5 мг/кг для мыши;  $\text{LD}_{50}$  подкожно 25 мг/кг и внутрибрюшинно 2,5 мг/кг для морских свинок) проявляется главным образом в судорогах. Кумулятивного действия и привыкания не наблюдается.

В качестве противоядия треморина могут служить средства, применяемые для лечения болезни Паркинсона, либо парасимпатиколитические и некоторые анти-



гистаминные вещества, либо производные фенотиазина. Серотонин также должен являться антагонистом по отношению к треморину. Среди известных препаратов, обладающих противосудорожным действием, можно указать на высокоактивный атропин, прокальм, парпанит, бенадрил и атозил, или фенерган.

Наконец, в качестве высокоактивного психогенного вещества следует упомянуть так называемый ИДПН, являющийся имино- $\beta$ ,  $\beta'$ -дипропионитрилом:



Это соединение у некоторых видов животных вызывает круговые движения (животные постоянно крутят головой и бегают по замкнутому кругу). Состояние необратимо, но явных патолого-анатомических изменений в мозгу не установлено. Продолжительность жизни этих животных (подопытными животными являлись преимущественно мыши) не отличается от нормы. Интерес представляет растворимость ИДПН в липоидах, что дает возможность предполагать наличие у него кожно-резорбтивного действия. По своему химическому строению ИДПН отчасти напоминает  $\beta$ -аланин. Это обстоятельство может служить указанием на те области в организме, которые могут быть местом действия вещества.

При обсуждении свойств ДЭЛК было кратко указано на некоторые медикаменты, которые способны смягчить искусственные психозы, т. е. служить фармакологическими антидотами психоядов. Так как в настоящее время наши представления о действительном биохимическом механизме действия психогенных ядов весьма примитивны, само собой разумеется, нельзя дать общего направления для лечения последствий действия всех психоактивных соединений. Следует подходить с большой осторожностью к инсценированному фармацевтической промышленностью капиталистических стран «походу против ужасов». Во всяком случае, намечаются попытки правильного научного решения проблемы лечения естественного и искусственного психоза. Из множества ме-



дикаментов, имеющих в настоящее время на рынке, необходимо упомянуть об одном, который обладает совершенно новым психофармакологическим свойством и по химическому строению не находится ни в какой связи со всеми до сих пор известными веществами. Это соединение — либриум 10 немецкого акционерного общества «Deutschen Hoffman — La Roche AG», по химическому строению представляющее собой хлоргидрат 7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3-Н-1,4-бензодиазепин-4-оксида. Про это соединение Бауес [23] писал:

«Я уверен, что либриум со временем займет ведущее место в лечении состояния ужаса при помощи фармакологических средств».

Во всяком случае, необходимо внимательно изучать психояды и их вероятные антидоты; вместе с тем следует помнить и о том, что нет оснований к переоценке военной стороны этого вопроса. Индивидуальные и коллективные средства защиты национальной народной армии полностью защищают от всех известных психоядов. Даже в случае диверсионного применения таких психоядов наша народная фармацевтическая промышленность имеет в своем распоряжении достаточное количество высокоактивных медикаментов.

#### ЛИТЕРАТУРА К СПЕЦИАЛЬНОЙ ЧАСТИ

1. Haber F., Fünf Vorträge, Springer-Verlag, Berlin, 1924, S. 25—41, 76—92.
2. Muntzsch O., Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstoffkrankungen, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1941.
3. Krause E., Große A., Die Chemie metallorganischer Verbindungen, Verlag Gerb. Bornträger, Berlin, 1937, S. 450—592.
4. Albert A., der Ergebnisse der Physiologie, biol. Chemie und experimentellen Pharmakologie, B. 49, Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg, 1957.
5. Büscher H., Grün- und Gelbkreuz., R. Himmelheber u. Co., Hamburg, 1932.
6. Lendle L., Gesundheitswesen im zivilen Luftschutz, Verlag Gasschutz und Luftschutz Dr. Ebeling, Koblenz, 1956, S. 112.
7. Laue G., Nachrichtenblatt für den Deutschen Pflanzenschutzdienst, Neue Folge (33.) 7. Jahrgang, 1953, S. 148—155.



8. Laue G., Nachrichtenblatt für den Deutschen Pflanzenschutzdienst, Neue Folge (34.) 8. Jahrgang, 1954, S. 1—8; Reinl W., Archiv für Toxikologie, 16, 158—181, 1956.
9. Emeleus H. J., Anderson J. S., Ergebnisse und Probleme der modernen anorganischen Chemie, 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1954, S. 387—414.
10. Zitiert nach Müller K., Zur Kasuistik der Bleitetraäthylvergiftung, in „Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz“, 3, 9, 1953.
11. Peters R., Endeavour, Juli, 1954, S. 147—154.
12. Stöhr R., Militärwesen, N 4, 84—99, 1957.
13. Hauschild F., Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1956.
14. Saunders B. C., Some aspects of the Chemistry and toxic action of organic compounds containing phosphorus and fluorine, University Press, Cambridge, 1957.
15. Wagner-Jauregg Th., Arzneimittel-Forschung, 4. Jahrgang, Heft 9, Sept. 1954, S. 527—531.
16. Wagner-Jauregg Th., Arzneimittel-Forschung, 6. Jahrgang, 1956, S. 194—196.
17. Nachmansohn D., Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie, B. 48, Springer-Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1955, S. 649—667.
18. Lange W., Krueger G., Ber., 65, 1598, 1932.
19. Sturm W., Toxische Wirkungen organischer Phosphorsäureester, in „Zeitschrift für innere Medizin“, 9. Jahrgang, 23, 1190—1195, 1954.
20. Mallach H. J., Medizinischen Monatsschrift, Heft 10, 1956, auf den Seiten 647—654 veröffentlichte Arbeit aufmerksam gemacht.
21. Holmstedt B., Synthesis and Pharmacology of Dimethylamidoethoxyphosphoryl Cyanide (Tabun) Together with a Description of Some Allied Anticholinesterase Compounds Containing the N—P-Bond, Acta Physiologica Scandinavica, Vol. 25, Suppl. 90, Stockholm, 1951.
22. Kewitz H., Klinische Wochenschrift, 35. Jahrgang, 1957, S. 523.
23. Bowes, Dis., Nerv. Syst., XXI, 3, 20, 1960.



## ЛИТЕРАТУРА, ИСПОЛЬЗОВАННАЯ В КНИГЕ

1. Admiralty, War Office, Air Ministry: Medical Manual of Chemical Warfare, 5. Auflage, Her Majesty's Stationery Office, London, 1955.
2. Bredemann G., Biochemie und Physiologie des Fluors, 2. Auflage, Akademie-Verlag, Berlin, 1956.
3. Fairhall L. T., Industrial Toxicology, 2. Auflage, The Williams a. Wilking Company, Baltimore, 1957.
4. Flury F., Zernik F., Schädliche Gase, Verlag Julius Springer, Berlin, 1931.
5. Hanslian R., Der Chemische Krieg, 3. Auflage, Band I, Militärischer Tiel. E. S. Mittler u. Sohn, Berlin, 1936.
6. Kosolapoff G. M., Organophosphorus Compounds, John Wiley a. Sons, New York, 1950.
7. Magill P. L., Holden F. R., Ackley C., Air Pollution Handbook Mc. Graw-Hill Book Company Inc., New York—Toronto—London, 1956.
8. Moeschlin S., Klinik und Therapie der Vergiftungen, 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1956.
9. Noyes, jr., W. A., Science in World War II—Office of Scientific Research and Development—Chemistry. An Atlantic Monthly Press Book. Little, Brown and Comp., Boston, 1948.
10. Perkow W., Die Insektizide, Dr. Alfred Hüttig Verlag, Heidelberg, 1956.
11. Richter W., Kampfstoffwirkung und -heilung, 2. Auflage (26. Band der Reihe Wehr und Wissenschaft). Joh. Ambrosius Barth, Leipzig, 1941.
12. Sartori M. F., Die Chemie der Kampfstoffe, Friedr. Vieweg u. Sohn, Braunschweig, 1940.
13. Sartori M. F., Neue Entwicklungen in der Chemie der Kampfstoffe, Chem. Rev., 48, 225—257, 1951; La Chimica e L'industria, 34, 204, 1952.
14. Sax N. J., Handbook of Dangerous Materials, Reinhold Publishing Company, New York, 1951.
15. Schiemann G., Die organischen Fluorverbindungen in ihrer Bedeutung für die Technik, Technische Fortschrittsberichte Band 52, Steinkopff, Darmstadt, 1951.
16. Schrader G., Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphor-Verbindungen, Monographien zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie—Ingenieur—Technik“. Nr. 62. Chemie G. m. b. H., Weinheim (Bergstraße), 1951 (1953).
17. Schrader G., Organische Phosphorsäure- und Thiophosphorsäureester als neue Wirksubstanzen in der Human- und Veterinär-Medizin und im Hygiene-Sektor. Aus „Medizin und Chemie“ (Bayer—Leverkusen), Verlag Chemie, 1956.
18. Teleky L., Gewerbliche Vergiftungen, Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1955.
19. Winkel A., Jander G., Schwebstoffe in Gasen (Aerosole), Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Heft 24. Ferd. Enke, Stuttgart, 1934.



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	5
Предисловие автора . . . . .	7

### Общая часть

Систематика отравляющих веществ . . . . .	9
I. Классификация по физическим свойствам . . . . .	10
II. Классификация по химическим свойствам . . . . .	11
III. Классификация по токсикологическим признакам . . . . .	11
IV. Классификация по военно-тактическим признакам . . . . .	13
Свойства отравляющих веществ . . . . .	14
I. Важнейшие физические свойства . . . . .	14
Температуры плавления и кипения . . . . .	14
Давление паров . . . . .	15
Летучесть и стойкость . . . . .	15
Диспергирование . . . . .	17
II. Основные химические свойства отравляющих веществ . . . . .	20
Стойкость к воде . . . . .	20
Стойкость к восстановителям, окислителям и прочим реагентам . . . . .	21
Процессы разложения, оказывающие влияние на хранение . . . . .	22
Химическое поведение по отношению к складским и транспортным емкостям . . . . .	23
Устойчивость к взрыву . . . . .	24
III. Основные физиологические свойства отравляющих веществ . . . . .	24
Порог раздражения . . . . .	25
Переносимая концентрация . . . . .	26
Смертельная доза . . . . .	28



Связь между химическим строением и физиологическим, в частности патофизиологическим, действием . . . . .	30
I. Общие сведения . . . . .	30
II. Влияние различных атомов и функциональных групп в молекулах ОВ на токсические свойства	32
Влияние галоидов, особенно атомов хлора и фтора, в молекулах ОВ на токсичность . . . . .	33
Влияние атома серы в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	36
Влияние атома азота в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	38
Влияние атома мышьяка в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	42
Влияние атома фосфора в молекуле ОВ на токсичность . . . . .	43
Литература к общей части . . . . .	48

### Специальная часть

Глава 1 . . . . .	49
Вещества раздражающего действия с ярковыраженными лагримогенными свойствами . . . . .	49
I. Общие сведения . . . . .	49
II. К истории вопроса . . . . .	50
III. Алифатические галоидпроизводные, обладающие слезоточивым действием . . . . .	51
Галоидированные алифатические эфиры . . . . .	51
Галоидированные алифатические кетоны . . . . .	52
Галоидированные алифатические эфиры карбоновых кислот (за исключением эфиров фторкарбоновых кислот) . . . . .	54
Алифатические меркаптаны . . . . .	55
Галоидцианы . . . . .	56
IV. Ароматические галоидпроизводные, обладающие слезоточивым действием . . . . .	58
Ароматические соединения, галоидированные в боковую цепь . . . . .	58
Ароматические галоидкетоны . . . . .	59
Ароматические вещества слезоточивого действия, содержащие азот . . . . .	62



V. К вопросу о фармакологии и токсикологии слезоточивых веществ . . . . .	64
Фосген и другие вещества, действующие как удушающие ОВ . . . . .	65
I. Общие сведения . . . . .	65
II. К истории вопроса . . . . .	67
III. Физические свойства . . . . .	68
Фосген . . . . .	68
Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты (дифосген) . . . . .	68
Гексахлордиметилкарбонат (трифосген) . . . . .	69
Хлорпикрин . . . . .	69
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	69
Фосген . . . . .	69
Трихлорметиловый эфир хлормуравьиной кислоты . . . . .	71
Гексахлордиметилкарбонат . . . . .	73
Хлорпикрин (трихлорнитрометан) . . . . .	73
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии фосгена и аналогичных ему соединений . . . . .	75
Токсичные органические соединения мышьяка . . . . .	78
I. Общие сведения . . . . .	78
II. К истории вопроса . . . . .	78
III. Физические свойства . . . . .	81
Ароматические соединения мышьяка . . . . .	81
Алифатические соединения мышьяка . . . . .	82
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	83
Ароматические соединения мышьяка . . . . .	83
Алифатические соединения мышьяка . . . . .	87
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии мышьяк-органических соединений . . . . .	90
Ароматические соединения мышьяка . . . . .	90
Алифатические соединения мышьяка . . . . .	93
Токсичные органические соединения серы ( $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфид) . . . . .	94
I. Общие сведения . . . . .	94
II. К истории вопроса . . . . .	95
III. Физические свойства . . . . .	97
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	99
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилсульфида . . . . .	107
Токсичные алифатические амины . . . . .	109
I. Общие сведения . . . . .	109



II. К истории вопроса . . . . .	111
III. Физические свойства . . . . .	113
IV. Получение и химические свойства . . . . .	114
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии третичных алифатических аминов . . . . .	124
Галоидированные оксимы и другие вещества крапивного действия . . . . .	126
I. Общие сведения . . . . .	126
II. Физические свойства, способы получения и химические свойства . . . . .	127
III. К вопросу о фармакологии и токсикологии ОВ крапивного действия . . . . .	129
Оказание первой помощи и лечение пострадавших от токсичных веществ, описанных в главе 1 . . . . .	129
I. Помощь при поражении раздражающими ОВ (лакриматорами) . . . . .	129
II. Помощь пострадавшим от удушающих ОВ . . . . .	130
III. Помощь при поражении носоглоточной полости раздражающими ОВ . . . . .	132
IV. Помощь при поражении кожно-нарывными ОВ . . . . .	132
Глава 2 . . . . .	136
Цианистоводородная кислота (синильная кислота) . . . . .	136
I. Общие сведения . . . . .	136
II. Физические свойства . . . . .	137
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	138
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии синильной кислоты . . . . .	139
Мышьяковистый водород . . . . .	141
I. Общие сведения . . . . .	141
II. Физические свойства . . . . .	141
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	142
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии мышьяковистого водорода . . . . .	143
Фосфористый водород . . . . .	144
I. Общие сведения . . . . .	144
II. Физические свойства . . . . .	145
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	145
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии фосфористого водорода . . . . .	145
Соединения углерода (карбонилы) . . . . .	146
I. Общие сведения . . . . .	146



II. Карбонилы металлов . . . . .	147
III. Физические свойства . . . . .	148
Пентакарбонил железа . . . . .	148
Тетракарбонил никеля . . . . .	148
IV. Способы получения и химические свойства . . . . .	148
Пентакарбонил железа . . . . .	148
Тетракарбонил никеля . . . . .	150
V. К вопросу о фармакологии и токсикологии карбонил- лов металлов . . . . .	150
Тетраэтилсвинец . . . . .	152
I. Общие сведения . . . . .	152
II. Физические свойства . . . . .	153
III. Получение и химические свойства . . . . .	154
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии тетра- этилсвинца . . . . .	155
Токсичные фторорганические соединения . . . . .	157
I. Общие сведения . . . . .	157
II. Физические свойства . . . . .	160
III. Способы получения и химические свойства . . . . .	161
IV. К вопросу о фармакологии и токсикологии производ- ных фторзамещенной карбоновой кислоты . . . . .	164
Оказание первой помощи и лечение при поражениях ядами, рассмотренными в главе 2 . . . . .	167
I. Помощь при отравлении синильной кислотой . . . . .	167
II. Помощь при отравлении мышьяковистым водородом дом . . . . .	169
III. Помощь при отравлении фосфористым водородом . . . . .	169
IV. Помощь при отравлении карбонилами металлов . . . . .	169
V. Помощь при отравлении тетраэтилсвинцом . . . . .	170
VI. Помощь при отравлении фторацетатом . . . . .	170
Глава 3 . . . . .	172
Сильнотоксичные органические производные эфиров фосфор- ной кислоты . . . . .	172
I. Общие сведения . . . . .	172
II. К истории вопроса . . . . .	174
III. Физические свойства . . . . .	177
IV. Способы получения . . . . .	178
Диизопропилфторфосфат (ДПФ) . . . . .	178
Тетраэтилпирофосфат (ТЭПФ) . . . . .	180
Диэтил- <i>n</i> -нитрофенилфосфат (Е-600) . . . . .	181
Диметиламидоэтилцианфосфат (табун) . . . . .	182



Фторангидрид изопропилового эфира метилфосфиновой кислоты (зарин) . . . . .	184
Фторангидрид пинаколинового эфира метилфосфиновой кислоты (зоман) . . . . .	188
V. Химические свойства органических производных фосфорной кислоты . . . . .	188
VI. К вопросу о фармакологии и токсикологии сильно-токсичных органических эфиров фосфорной кислоты	212
Действие органических эфиров фосфорной кислоты на организм . . . . .	212
Симптоматология . . . . .	221
Оказание первой помощи и лечение пораженных сильно-токсичными эфирами фосфорной кислоты . . . . .	229
Общие замечания . . . . .	229
Первая помощь и лечение . . . . .	230
Глава 4 . . . . .	237
Отравляющие вещества психогенного действия . . . . .	237
Литература к специальной части . . . . .	250
Литература, использованная в книге . . . . .	252



К. Лос

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЯДЫ

Редактор *И. Н. Лаврова*

Художник *А. И. Завьялова*

Технический редактор *А. Д. Хомяков*

Корректор *В. М. Дюжева*

Сдано в производство 21/VIII 1962 г.

Подписано к печати 27/XII 1962 г.

Бумага  $84 \times 108^{1/32} = 4,1$  бум. л.

13,3 печ. л.

Уч.-изд. л. 12,5. Изд. № 3/0511

Цена 1 р. 08 к. Зак. 670.

ИЗДАТЕЛЬСТВО

ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

Москва, 1-й Рижский пер., 2

Типография № 2 им. Евг. Соколовск

УЦБ и ПП Ленсовнархоза

Ленинград, Измайловский пр., 29



1р. 08к.





CHITTERTON  
RENTAL  
TABLE

X:1000



